

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.

RECEIVED 1645

JUN 22 2001

TECH CENTER 1600/2900

MPG-10

~~115~~
7/9/01
M. J.



IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Examiner : Not yet assigned
Group Art Unit : 1645
Applicants : Christian Behl and Bernd Moosmann
Application No. : 09/810,152
Confirmation No. : 2299
Filed : March 16, 2001
For : TRYPTOPHANYL-ESTERS AS AND THEIR N-ACYL DERIVATIVES FOR PREVENTING AND TREATING DISEASES CAUSED OR AGGRAVATED BY OXIDATION PROCESSES

New York, New York
June 18, 2001

Hon. Commissioner for Patents
Washington, D.C. 20231

TRANSMITTAL LETTER

Sir:

Applicants submit concurrently herewith a certified copy of German priority application no. 198 42 416.7, filed on September 16, 1998. Applicants do not believe any fee is due in connection with the submission of this paper. However, should any fee be due, the Director is authorized to charge same, or credit any

overpayment, to Deposit Account No. 06-1075. A duplicate copy of this transmittal letter is submitted herewith.

Respectfully submitted,

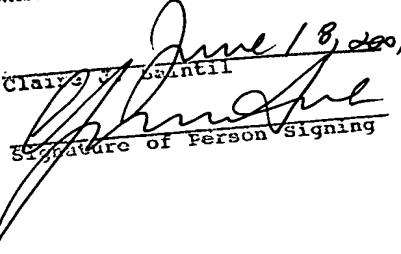
R. Minako Pazdera

James F. Haley, Jr. (Reg. No. 27,794)
Elinor K. Shin (Reg. No. 43,117)
Attorneys for Applicants
R. Minako Pazdera (Reg. No. 46,984)
Agent for Applicants
c/o FISH & NEAVE
1251 Avenue of the Americas
New York, New York 10020
Tel.: (212) 596-9000

I Herby Certify that this
Correspondence is being
Deposited with the U.S.
Postal Service as First
Class Mail in an Envelope
Addressed to: ASSISTANT
COMMISSIONER FOR
PATENTS
WASHINGTON, D.C. 20231 on

June 18, 2001

Clarie V. Lantil


Signature of Person Signing

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

RECEIVED

JUN 22 2001

TECH CENTER 1600/2900



Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen:

198 42 416.7

Anmeldetag:

16. September 1998

Anmelder/Inhaber:

Max-Planck-Gesellschaft zur Förderung der
Wissenschaften e.V., Berlin/DE

Bezeichnung:

Sekundäre Amine zur Prävention und Therapie von
Erkrankungen, die durch Oxidationsprozesse verur-
sacht oder verstärkt werden

IPC:

A 61 K 31/55

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ur-
sprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 29. Mai 2001
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Hiebinger

VOSSIUS & PARTNER

Patentanwälte

SIEBERTSTRASSE 4 · 81675 MÜNCHEN

TELEFON +49-89-41304-0 · FAX G 3: +49-89-41304-111 · FAX G 4: +49-89-41304-101

DE-Neuanmeldung

16. September 1998

Max-Planck-Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften e.V.

u.Z.: C 2163 DE

Sekundäre Amine zur Prävention und Therapie von Erkrankungen, die durch Oxidationsprozesse verursacht oder verstärkt werden

Die Erfindung betrifft die Verwendung von sekundären Aminen, die durch mindestens einen Aromaten am Stickstoff substituiert sind (*lipophilen mono-N-substituierten Anilinen*) zur Prävention und Therapie von Erkrankungen, die durch oxidative Prozesse, sogenannten oxidativen Stress, entstehen oder von ungewünschten Oxidationen zellulärer Moleküle begleitet werden. Bekannte derartige Krankheiten umfassen sowohl degenerative Erkrankungen wie Morbus Alzheimer, Morbus Parkinson, Amyotrophe Lateralsklerose (ALS), Schlaganfall, Herzinfarkt, Arteriosklerose, Katarakte als auch verschiedene Krebsformen, wie Brustkarzinom, Melanom, Gehirntumore.

Es ist bekannt, daß oxidative Prozesse bei der Pathogenese verschiedener degenerativer Erkrankungen aber auch bei der Entstehung des unkontrollierten Zellwachstums verschiedener Krebsarten eine zentrale Rolle spielen. Dabei sind Oxidantien regelmäßige Beiprodukte des zellulären Metabolismus, können jedoch Eiweiße (Protein), Fettsäuren (Lipid) und Desoxyribonukleinsäuren (DNA) schädigen, wenn sie nicht rechtzeitig und effizient in harmlose Verbindungen umgewandelt werden. oxidative Schädigungen zentraler Funktionseinheiten der Zellen tragen ursächlich zur Krebsentstehung (Ames, Science, Vol. 221, pp. 1256-1264, 1983), zu Herz-Kreislauf-Erkrankungen (z.B. Arteriosklerose, Herzinfarkt, siehe Parthasarathy, Annu. Rev. Med., Vol. 43, pp. 219-225, 1992), zu Immunschwäche und vor allem zu Störungen der Gehirnfunktionen, z.B. Gedächtnisstörungen, Durchblutungsstörungen (Coyle und Puttfarcken, Science, Vol. 262, pp. 689-695, 1993), zu neurodegenerativen Erkrankungen und Gehirnzelltod, (z.B. Morbus Alzheimer, Morbus Parkinson, Schlaganfall, ALS) (Coyle und Puttfarcken, Science, Vol. 262, pp. 689-695, 1993; Beal, Ann. Neurol., Vol. 38, pp. 357-366, 1995), sowie allgemein zu verschiedenen degenerativen

Alterungserscheinungen bei (zur Übersicht siehe Ames, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol. 90, pp. 7915-7922, 1993). Die Oxidation von Makromolekülen spielt auch bei der Entstehung der Arteriosklerose eine entscheidende Rolle. Hierbei wird das sogenannte Low-Density-Lipoprotein (LDL) in seiner oxidierten Form in den Ablagerungen der arteriosklerotischen Gefäßverengungen gefunden. Oxidiertes LDL besitzt erhöhte Aggregationseigenschaften. Ziel ist es, für eine Prävention und/oder Therapie der Ateriosklerose, die Oxidation von LDL mit Antioxidanzien zu verhindern (Parthasarathy et al., Annu Rev Med, Vol. 43, pp. 219-225, 1992).

Oxidativer Stress wird auch als ein Initiator für die Entwicklung von Katarakten angesehen, u.a. da eine extensive Oxidation von Proteinen der Sehlinse mit humanen Katarakten einhergeht. Weiterhin sind die Peroxidspiegel in Kataraktgeweben erhöht (Spector, FASEB, Vol. 9, pp. 1173-1182, 1995). Die Akkumulation von Peroxiden ist ein allgemeiner Mechanismus, durch den oxidativer Stress vermittelt wird (Ames, Science, Vol. 221, pp. 1256-1264, 1983; Behl, Progress in Neurobiology, Vol. 56, pp. 1-23, 1998). Damit stellt oxidativer Stress eine der wichtigsten Ursachen zur Entstehung verschiedenster Erkrankungen dar. Obgleich im Organismus und auf Zellebene körpereigene Antioxidationssysteme existieren, sind diese bei altersbedingten oder pathologisch gestiegenem oxidativem Milieu wie etwa während und nach eines Schlaganfalls, Herzinfarkts, ALS oder bei der Alzheimer'schen Erkrankung bei weitem nicht ausreichend und führen zu den für diese Erkrankungen charakteristischen oxidativen Veränderungen.

Generell muß der Körper natürliche Antioxidantien (z.B. Vitamin C und E) mit der Nahrung (z.B. Früchte und Gemüse) zuführen oder selbst synthetisieren (z.B. Glutathion), um Zellen vor oxidativem Schaden und langfristig vor oxidativen Erkrankungen zu schützen. Diese natürliche Antioxidation ist jedoch bei pathologischen Ereignissen oder während alters-assoziierten oxidativen Ereignissen völlig unzureichend. Neue, vor allem effektivere Antioxidantien mit einfacher chemischer Struktur werden daher benötigt, die aufgrund guter Fettlöslichkeit (hohe Lipophilie) die zellulären Zielregionen oxidativer Prozesse (z.B. zelluläre Membransysteme) in hoher Konzentration erreichen.

Überraschender Weise wurden solche neuen Antioxidantien mit hoher Lipophilie unter Verwendung eines experimentellen Paradigmas zum oxidativen Zelltod mit den hier vorgestellten sekundären Aminen, die durch mindestens einen Aromaten am Stickstoff substituiert sind, jetzt erstmals gefunden.

Gegenstand der Erfindung ist somit die Verwendung von sekundären Aminen, die durch zumindest einen Aromaten am Stickstoff substituiert sind gemäß Ansprüchen 1 bis 41 und ein Arzneimittel gemäß Anspruch 42.

Obgleich seit langem bekannt ist, daß oxidative Prozesse die lebenswichtigen Strukturen der Zelle schädigen und pathologische Veränderungen hervorrufen können, gibt es in Ermangelung geeigneter potenter Antioxidantien bis heute nur wenig effektive und zur Zeit noch äußerst unbefriedigende Therapieansätze, die zur Verhinderung derartiger pathologischer Prozesse gezielt eingesetzt werden können (Behl, *Progress in Neurobiology*, Vol. 56, pp. 1-23, 1998).

Als potentielle präventive und therapeutische Antioxidantien sind neben dem Vitamin E und C z.Zt. nur polyzyklische Phenolverbindungen bekannt. Ausgehend vom weiblichen Sexualhormon Östrogen wurden solche polyzyklischen Phenolverbindungen und lipophile aromatische Alkoholverbindungen als antioxidativ neuroprotektiv wirksame Strukturen identifiziert und vorgeschlagen (Behl et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, Vol. 216, pp. 473-482, 1995; Behl et al., *Molecular Pharmacology*, Vol. 51, pp. 535-541, 1997; Moosmann et al., *FEBS Letters*, Vol. 413, pp. 467-472, 1997). Wie oben erwähnt, wurde die antioxidative Wirkung von Östrogen und Östrogen-Derivaten auf kultivierten Nervenzellen erstmals 1995 beschrieben (Behl et al., *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, Vol. 216, pp. 473-482, 1995). Dabei liegen die zum effektiven Zellschutz vor oxidativem benötigten Konzentrationen im mikromolaren Bereich (10^{-6} M).

Simpkins und Gordon (WO 97/03661) offenbaren im Gegensatz hierzu halbmaximale Konzentrationen im nanomolaren Bereich (10^{-9} M), welche aber von anderen Laborgruppen nicht reproduziert werden konnten und können. Die Diskrepanz dieser Ergebnisse könnte durch eine Fehlinterpretation des in der WO 97/03661 verwendeten Zell-Überlebenstests erklärt werden, denn hier werden

ausschließlich Zellzahlbestimmungen verwendet, die auf der mikroskopischen Beobachtung der Zellen und dem Zählen der nach morphologischen Kriterien lebend aussehenden Zellen beruht. Dies führt zu einem hohen Maß an Unsicherheit, und zu subjektiven Fehlinterpretationen. Photometrisch objektive und gut reproduzierbare Überlebensstest werden in WO 97/03661 nicht verwendet.

Weiterhin müssen entscheidende Nachteile beim Einsatz von polyzyklischen Phenolverbindungen und Östrogenderivaten in Betracht gezogen werden. Solche entscheidenden Nachteile des potentiellen Antioxidans Östrogen, verschiedener Östrogenderivate und polyzyklischer Phenolverbindungen, welche einen gezielten therapeutischen Einsatz verhindern, sind:

1. Die geringe Wirkeffizienz, d.h. für einen therapeutischen Einsatz wären vergleichsweise hohe Konzentrationen der Substanzen nötig. Im experimentellen Ansatz sind für einen 50%igen Zellschutz vor Oxidationen EC₅₀- Werte im mikromolaren Bereich notwendig (Goodmann et al., J. Neurochem., Vol. 66, pp. 1836-1844, 1996; Behl et al., Molecular Pharmacology, Vol. 51, pp. 535-541, 1997; Moosmann et al., FEBS Letters, Vol. 131, pp. 467-472, 1997).
2. Die polyzyklischen Phenolverbindungen besitzen eine hohe Affinität zum Östrogenrezeptor, was zu völlig unerwünschten feminisierenden Nebenwirkungen führt (Katzenellenbogen, Environmental Health Perspectives, Vol. 103, pp. 99-101, 1995; Miksicek, Proc. Society for Exp. Biol. & Med., Vol. 208, pp. 44-50, 1995; Ojasoo et al., Steroids, Vol. 60, pp. 458-469, 1995; Cook et al., Regulatory Toxicology & Pharmacology, Vol. 26, pp. 60-68, 1997; Richardmeier, et al. General & Comparative Endocrinology, Vol. 100, pp. 314-326, 1995).
3. Die Aktivierung von Östrogenrezeptoren durch Östrogene bzw. Östrogen-Derivate und Phenole wird mit der Entstehung bzw. der Verstärkung verschiedener Brustkrebsarten ursächlich in Verbindung gebracht (Biswas, Molecular Medicine, Vol. 4, pp. 454-467, 1998; White und Parker,

Endocrine-Related Cancer, Vol. 5, pp. 1-14, 1998; Khan, J. Natl. Cancer Inst., Vol. 90, pp. 37-42, 1998; Santodonato, Chemosphere, Vol. 34, pp. 835-848, 1997).

4. Ein potentieller Einsatz dieser Substanzen ist als auf neurodegenerative Prozesse beschränkt beschrieben (z.B. Simpkins und Gordon, WO 97/03661).
5. Phenolische Verbindungen liegen in vivo oft in Gleichgewicht mit derivatisierten Formen vor (z.B. Glykosylierte und azetylierte Derivate), so daß keine hohe Konzentration am Zielort, z.B. im Gehirn, erreichbar ist (Forth, Henschler, Rummel, Starke: Pharmakologie und Toxikologie-Lehrbuch, BI-Wissenschaftsverlag, 1992; Gonzalez, Med. Hypotheses, Vol. 32, pp. 107-110, 1990; Martucci und Fishman, Pharmacol Thera, Vol. 57, pp. 237-257, 1993; Zhu und Conney, Carcinogenesis, Vol. 19, pp. 1-27, 1998).
6. Die oben genannten Verbindungen sind zum Redox-Cycling fähig. Das Redox-Cycling ist ein prooxidativer Effekt, der für pathologische Prozesse bei der Parkinson'schen Erkrankung (Ebadi et al., Progress in Neurobiology, Vol. 48, pp. 1-19, 1996) verantwortlich gemacht wird und generell dem antioxidativen Konzept entgegensteht, d.h. Metaboliten der phenolischen Antioxidanzien sind Prooxidanzien (Ames, Science, Vol. 221, pp. 1256-1264, 1983; Thompson, Chem Res Tox, Vol. 8, pp. 55-60, 1995; Gut, Environ Health Perspect, Vol. 104 Suppl. 6, pp. 1211-1218, 1996).
7. Verschiedene Phenole verhalten sich unter speziellen Bedingungen (Phenol/Sauerstoff-Partialdruckverhältnis; Anwesenheit von Kupfer oder anderen Schwermetallionen) selbst prooxidativ (Yamashita, Chem Res Toxicol, Vol. 11, pp. 855-862, 1998). Es ist wahrscheinlich, daß solche Bedingungen auch in vivo vorliegen, was den Einsatz von Phenolen als Antioxidantien zusätzlich in Frage stellt.

Diese entscheidenden Nachteile erschweren den Einsatz dieser Substanzen für eine erfolgreiche Prävention und Therapie bzw. können auch (wie etwa für einen Einsatz im männlichen Organismus) kontraindiziert sein. Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es somit, ein Arzneimittel bereitzustellen, das gezielt zur Prävention und vor allem Therapie von oxidativen pathologischen Veränderungen eingesetzt werden kann, ohne die vorstehend genannten Nebenwirkungen hervorzurufen.

Lipophile, sekundäre Amine, die durch mindestens einen Aromaten am Stickstoff substituiert sind, wirken in signifikant geringeren EC₅₀-Konzentrationen (im niedrigen nanomolaren Bereich, also bis zu 1000 mal besser als polyzyklische Phenolverbindungen) antioxidativ, was pharmakologisch gewünscht ist und das Erreichen adäquater Wirkkonzentrationen der Substanzen am Zielort (z.B. Gehirn) aus pharmakologischer Sicht ermöglicht. Vor allem besitzen solche lipophilen sekundären Amine keine Affinität zu Östrogenrezeptoren und somit keine Östrogenrezeptor-aktivierende Wirkung.

Es wurde nun unerwarteterweise gefunden, daß die oben genannten sekundären Amine, die mit mindestens einem Aromaten am Stickstoff substituiert sind, eine ausgeprägte antioxidative und zytoprotektive Wirkung gegen krankheitsrelevante oxidative pathologische Prozesse entfalten.

Bei fast allen oxidativen Prozessen in der Zelle sind zumindest an einem entscheidenden Reaktionsschritt elektrophile Spezies mit ungepaarten Elektronen, also freie Radikale, beteiligt. Da solche Reaktionen kinetisch nicht gehemmt sind (je nach der Art des Elektrophils; Tripletsauerstoff-Reaktionen sind kinetisch stark gehemmt, deshalb verursacht Tripletsauerstoff (Sauerstoff im Normalzustand) keinen oder nur geringen oxidativen Stress; Superoxidradikal anion-Reaktionen sind kinetisch nicht gehemmt, sie verursachen starken oxidativen Stress) und mit hohen Geschwindigkeitskonstanten ablaufen, sind zur Verhinderung solcher oxidativer Prozesse kleine, gut diffundierende Moleküle notwendig, die vor Ort in den Reaktionsmechanismus der potentiell schädlichen Elektrophile eingreifen und einen alternativen Reaktionsweg bereitstellen. Dieser alternative Reaktionsweg könnte im Falle der lipophilen sekundären Amine in der energetisch favorisierten und kinetisch

schnellen Bereitstellung eines Wasserstoffradikals (H^{\bullet}) bestehen, welches mit dem Elektrophil (E^{\bullet}) reagiert und somit zu einer chemisch inerten Valenz mit gepaartem Elektronenpaar ($E-H$) führt. Dabei entstehen zwar ein neues Antioxidansradikal (A^{\bullet}), doch dieses ist aufgrund des direkt benachbarten aromatischen Systems sowie des elektronenreichen Stickstoffatoms energetisch so inert, daß es nicht mit den üblichen zellulären Nucleophilen zu reagieren in der Lage ist. Seine Lebensdauer ist also groß genug, um durch Diffusion eines der speziellen zelleigenen Ein-Elektronen-Reduktionssysteme wie reduziertes Nicotin-Adenin-Dinucleotid (NADH) zu erreichen und um von diesem recycelt zu werden. Dies ist eine mögliche Erklärung zur antioxidativen Wirkung der erfindungsgemäßigen sekundären Amine, die nicht zu einer Festlegung führen soll.

Der entscheidende Vorteil des Einsatzes von sekundären Aminen, die mit mindestens einem Aromaten am Stickstoff substituiert sind, liegt neben der Vermeidung von östrogenartigen Nebenwirkungen und der Vermeidung von metabolischen Problemen (siehe oben, Punkte 1-7) in dem ausschließlich bei Verwendung von Stickstoff möglichen Aufbau eines Moleküls, das zugleich ein labiles Wasserstoffatom trägt und dessen Wasserstoffträger (Stickstoff) von zwei unabhängigen aromatischen Systemen stabilisiert wird (Dreiwertigkeit des Stickstoffs). Die Verwendung von Sauerstoff als Wasserstoffträger, wie sie in vielen phenolischen Antioxidantien wie Vitamin E und Östrogen realisiert ist, erlaubt nur ein aromatisches System neben dem labilen Wasserstoffatom. Die Überlegenheit der lipophilen sekundären Amine ist also prinzipieller chemischer Natur und findet in der hier überraschender Weise gefundenen 1000fach effektiveren Wirkung gegenüber den Phenolen ihren Ausdruck.

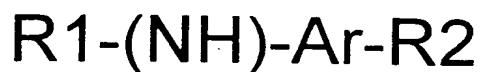
Sekundäre Amine, die mit mindestens einem Aromaten am Stickstoff substituiert sind, mit der unten dargestellten Grundstruktur zeigen eine ausgeprägte zytoprotektive und antioxidative Wirkung gegen oxidative und degenerative pathologische Prozesse. Die Strukturbestandteile, die zur Erzielung eines solchen Effektes notwendig sind, sind

A) mindestens eine freie Stickstoff-Wasserstoff-Bindung

B) mindestens ein an das Stickstoffatom gebundenes aromatisches System

C) mindestens ein Substituent R1 oder ein Substituent R2.

Dies führt zu folgender Grundstruktur:



Anstelle von Wasserstoff kann auch Deuterium verwendet werden. Die gesamte Struktur muß lipophil sein.

Im folgenden werden die o.g. Strukturelemente mit repräsentativen Beispielen erläutert und illustriert, jedoch ohne daß durch die Nennung dieser Beispiele die Erfindung auf selbige Beispiele beschränkt sein soll.

Strukturklassen für das aromatische System (Ar)

Der Gebrauch des Begriffs des aromatischen Systems folgt der Definition von Jones [Pure Appl. Chem. 1968, 18, 253-280]. Er bezieht sich insbesondere auf:

Benzol, Naphthalin, Anthracen, Phenanthren, Azulen, Heptalen, Inden, Fluoren, Pyrrol, Porphin, Furan, Thiophen, Indolizin, Indol, Isoindol, Coumaron, Thionaphthen, Pyrazol, Imidazol, Oxazol, Isoxazol, Thiazol, Isothiazol, Triazol, Thiadiazol, Pyridin, Pyran, Thiopyran, Chinolin, Isochinolin, Chromen, Pyridazin, Pyrimidin, Pyrazin, Triazin, Oxathiazin, Purin, Pterin, in allen denjenigen hydrierten oder dehydrierten Formen, in denen mindestens ein aromatisches System vorliegt.

Substituentenklassen für R1

Der Substituent am Stickstoffatom in Grundstruktur (I) kann aus Elementen folgender chemischer Strukturklassen bestehen: aliphatische Substituenten, alizyklische und nicht-aromatische heterozyklische Substituenten oder aromatische

Substituenten. Letztere können nicht verbrückt oder verbrückt mit dem aromatischen System A R2 sein. Es sind zu jeder Strukturklasse einige gebräuchliche Beispiele angegeben.

Aliphatische Substituenten können hierbei Methan, Ethan, Propan, Butan, Isobutan, Pentan, Isopentan, Neopentan, Hexan, Heptan, Octan, Nonan, Decan, Dodecan, Hexadecan, Octadecan, Ethen, Propen, Buten, Isobuten, Penten, Isopenten, Hexen, Octadecen, Ethin, Propin, Butin, Pentin, Butadien, Isopren, Geraniol, Farnesol oder Phytol sein.

Als alizyklische und nicht-aromatische heterozyklische Substituenten gelten: Cyclopropan, Cyclobutan, Cyclopantan, Cyclohexan, Cycloheptan, Cyclooctan, Cyclobuten, Cyclopenten, Cyclohexen, Cyclohepten, Cycloocten, Cyclopentadien, Cyclohexadien, Cycloheptadien, Cyclooctadien, Decalin, Norbornan, Bornan, Menthان, Pinan, Adamantan, Oxiran, Tetrahydrofuran, Thiolan, Pyrrolidin, Oxathiolan, Oxazolidin, Pyrrolidon, Oxazolidon, Rhodanin, Hydantoin, Oxan, Thian, Piperidin, Dioxan, Dithian, Morpholin oder Piperazin.

Als aromatische Substituenten für R1 können die o.g. Strukturklassen des definierten aromatischen Systems verwendet werden:

Diese können frei, also nur an das Stickstoffatom gebunden sein, oder zusätzlich über eine chemische Brücke Y mit dem oben genannten notwendigen aromatischen System (Ar) verbunden sein. Die Natur des verbrückenden Substituenten Y sei wie folgt spezifiziert:

Als Brückenatome seien diejenigen Atome bezeichnet, die Bestandteil der durchgängigen Kette zwischen den beiden aromatischen Systemen sind. Mit R3 seien Substituenten an den jeweiligen Brückenatomen bezeichnet. Es sind die Summenformeln der möglichen chemischen Strukturen für den verbrückenden Substituenten Y angegeben.

Dabei sind Brücken Y mit einem Brückenatom

- a) C₁: Ein Kohlenstoff-Brückenatom: Es sind die Möglichkeiten CH, CH₂, CHR₃, CR₃ umfaßt. Beide Substituenten R3 können unterschiedlicher Natur sein.
- b) N₁: Ein Stickstoff-Brückenatom: Es folgen N, NH und NR₃ als Alternativen.

c) O_1 , S_1 , Se_1 , Te_1 : Ein Chalkogen-Brückenatom. Diese vier Chalkogene seien fortan mit X angesprochen. Es kommen in Frage: X , XR_3 , XR_3_2 .

und Brücken Y mit zwei Brückenatomen

a) C_2 : Dies sind C_2 , C_2H_2 , C_2HR_3 , $C_2R_3_2$, C_2H_4 , $C_2H_3R_3$, $C_2H_2R_3_2$, $C_2HR_3_3$, $C_2R_3_4$. Auch hier gilt, daß mehrere Substituenten R3 in einer Verbindung gleicher oder unterschiedlicher Natur sein können.

b) C_1N_1 : Es ergeben sich die Strukturen CHN , CR_3N , CH_2NH , CHR_3NH , CR_3_2NH , CH_2NR_3 , CHR_3NR_3 und $CR_3_2NR_3$.

c) C_1X_1 : Es sind dies CH_2X , CH_2XR_3 , $CH_2XR_3_2$, CHR_3X , CHR_3XR_3 , $CHR_3XR_3_2$, CHR_3_2X , $CHR_3_2XR_3$, $CHR_3_2XR_3_2$.

d) N_2 : Als mögliche Resubstitutionsmuster ergeben sich N_2 , N_2H_2 , N_2HR_3 und $N_2R_3_2$.

Brücken Y mit drei Brückenatomen sind

a) C_3 : Dies sind C_3H_2 , C_3H_4 , C_3H_6 , C_3HR_3 , $C_3H_3R_3$, $C_3H_5R_3$, $C_3R_3_2$, $C_3H_2R_3_2$, $C_3H_4R_3_2$, $C_3HR_3_3$, $C_3H_3R_3_3$, $C_3R_3_4$, $C_3H_2R_3_4$, $C_3HR_3_5$, $C_3R_3_6$.

b) C_2N_1 : Es folgen C_2NH , C_2H_2NH , C_2H_3N , C_2H_4NH , C_2NR_3 , C_2HR_3NH , $C_2H_2NR_3$, $C_2H_2R_3N$, $C_2H_3R_3NH$, $C_2H_4NR_3$, $C_2HR_3NR_3$, $C_2R_3_2NH$, $C_2HR_3_2N$, $C_2H_3R_3NR_3$, $C_2H_2R_3_2N$, $C_2R_3_2NR_3$, $C_2R_3_3N$, $C_2HR_3_3NH$, $C_2H_2R_3_2NR_3$, $C_2R_3_4NH$, $C_2HR_3_3NR_3$, $C_2R_3_4NR_3$.

c) C_1N_2 : Dies sind CHN_2H , $CH_2N_2H_2$, CR_3N_2H , CHN_2R_3 , $CHR_3N_2H_2$, $CH_2N_2HR_3$, $CR_3N_2R_3$, $CR_3_2N_2H_2$, $CHR_3N_2HR_3$, $CH_2N_2R_3_2$, $CR_3_2N_2HR_3$, $CHR_3N_2R_3_2$, $CR_3_2N_2R_3_2$.

d) N_3 : Es ergeben sich N_3H , N_3R_3 , N_3H_3 , $N_3H_2R_3$, $N_3HR_3_2$, $N_3R_3_3$.

e) C_2X_1 : Es seien C_2X , C_2H_2X , C_2H_4X , C_2HR_3X , $C_2H_3R_3X$, $C_2R_3_2X$, $C_2H_2R_3_2X$, $C_2HR_3_3X$, $C_2R_3_4X$, C_2XR_3 , $C_2H_2XR_3$, $C_2H_4XR_3$, $C_2HR_3XR_3$, $C_2H_3R_3XR_3$, $C_2R_3_2XR_3$, $C_2H_2R_3_2XR_3$, $C_2HR_3_3XR_3$, $C_2R_3_4XR_3$, $C_2XR_3_2$, $C_2H_2XR_3_2$, $C_2H_4XR_3_2$, $C_2HR_3_3XR_3_2$, $C_2R_3_2XR_3_2$, $C_2H_2R_3_2XR_3_2$, $C_2HR_3_3XR_3_2$, $C_2R_3_4XR_3_2$ genannt.

f) C_1X_2 : In der Notation X_2 sind generell auch alle Möglichkeiten mit zwei unterschiedlichen Chalkogenen eingeschlossen. Damit folgen CH_2X_2 , CHR_3X_2 , $CR_3_2X_2$, $CH_2X_2R_3$, $CHR_3X_2R_3$, $CR_3_2X_2R_3$, $CH_2X_2R_3_2$, $CHR_3X_2R_3_2$, $CR_3_2X_2R_3_2$, $CH_2X_2R_3_3$, $CHR_3X_2R_3_3$, $CR_3_2X_2R_3_3$, $CH_2X_2R_3_4$, $CHR_3X_2R_3_4$, $CR_3_2X_2R_3_4$.

g) $C_1N_1X_1$: Dies sind $CHNX$, CH_2NHX , CR_3NX , CHR_3NHX , CH_2NR_3X , CR_3_2NHX , CHR_3NR_3X , $CR_3_2NR_3X$, $CHNXR_3$, CH_2NHXR_3 , CR_3NXR_3 , CHR_3NHXR_3 , $CH_2NR_3XR_3$, $CR_3_2NHXR_3$, $CHR_3NR_3XR_3$, $CR_3_2NR_3XR_3$, $CHNXR_3_2$, $CH_2NHXR_3_2$, $CR_3NXR_3_2$, $CHR_3NHXR_3_2$, $CH_2NR_3XR_3_2$, $CR_3_2NHXR_3_2$, $CHR_3NR_3XR_3_2$, $CR_3_2NR_3XR_3_2$.

h) N_1X_2 : Dies sind NHX_2 , NR_3X_2 , NHX_2R_3 , $NR_3X_2R_3$, $NHX_2R_3_2$, $NR_3X_2R_3_2$, $NHX_2R_3_3$, $NR_3X_2R_3_3$, $NHX_2R_3_4$, $NR_3X_2R_3_4$.

Erscheinen in einer der Verbindungen mehrere Substituenten R_3 , so können diese gleicher oder unterschiedlicher chemischer Natur sein. Die Möglichkeit einer um eine Valenz höheren kationischen Brücke Y mit einem weiteren Substituenten R_3 ist miteingeschlossen (Chalkonium-Ionen).

Kombinationen der aliphatischen Substituenten, alizyklischen und nicht-aromatischen heterozyklischen Substituenten und aromatischen Substituenten mit einem oder mehreren weiteren Vertretern aus ihrer oder einer der beiden anderen Klassen oder aus der Klasse der Funktionellen Gruppen, die folgt.

Als Funktionelle Gruppen seien Fluoro, Chloro, Bromo, Iodo, Carbonyl, Oxycarbonyl, Carbonyloxycarbonyl, Oxy, Thio, Seleno, Telluro, Azi, Azo, Cyano, Cyanato, Dioxy, Dithio, Epoxy, Epithio, Hydrazi, Nitro, Nitroso, Thiocyanato, Hydrazino, Imino, Amino, Seleno, Mercapto, Hydroxy, Hydrazono, Hydroxamino, Oxim, Hydroxylimino, Oxo, Thioxo, Thiocarboxy, Dithiocarboxy, Selenoxo, Sulfamoyl, Amidino, Carbamoyl, Imido, Amido, Carbonylamido, Sulfo, Carboxy, jeweils auch in den entsprechenden iso-Formen, genannt.

Einige Beispielklassen und Beispielvertreter dieser kombinierten Substituenten seien angeführt:

Alkyloxy (Methoxy, Ethoxy), Aryloxy (Phenoxy), Acyl (Ethanoyl, Butanoyl, Oleoyl, Stearoyl), Arylcarboxy (Benzyl), Acyloxycarbonyl (Ethanoyloxycarbonyl), Alkylthio (Cyclobutylthio), Arylthio (Naphthylthio), Bisalkylhydrazino (Butylneopentylhydrazino), Acylimino (Fromimino), Hydroxycycloalkylselenoxo (Hydroxyadamantanylselereno), Arylalkylsulfamoyl (Phenylpropinylsulfamoyl),

Perhaloaryloxycarbonyl (Pentachloro-phenyloxycarbonyl), Perhydroxyoxy (Dihydroxypropyloxy), Hydroxaminoalkyl (Amino-hydroxydodecyl).

Substituentenklassen für R2 und R3

Der Substituent am aromatischen System der oben dargestellten Grundstruktur kann aus allen als Substituentenklassen für R1 genannten Strukturklassen bestehen, wozu noch die folgenden Klassen hinzukommen:

- a) Wasserstoff.
- b) Funktionelle Gruppen allein, wie sie oben unter „Substituentenklassen für R1“ aufgeführt sind.

Mit dem Kürzel R2 sollen generell auch mehrere am aromatischen System gebundene Substituenten der o.g. Strukturklassen bezeichnet sein, also beispielsweise auch bi-, tri- und höher substituierte Systeme. Die Einfachbindung als auch die Zweifachbindung des Substituenten R2 (yl-Form und yilden-Form) sind eingeschlossen sein.

Die beiden Substituenten R1 und R2 oder mehrere Substituenten R2 können auch chemisch miteinander verbunden sein, was zu einer bi- oder höherzyklischen Verbindung führt, in der mindestens ein Zyklus ein stickstoffhaltiger Heterozyklus ist.

Substituentenklassen für R3

Es gilt das für den Substituenten R2 gesagte auch für den Substituenten R3.

Es sind eingeschlossen alle Substanzen, die in einer Pro-Form verabreicht werden und im Körper in eine der wirksamen, wie oben definierten Strukturen metabolisiert werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind bekannt oder können in dem Fachmann bekannter Weise hergestellt werden (Beilsteins Handbuch der Organischen Chemie, Haupt- und Ergänzungswerke, Jahrgänge 1909-1979).

Die oben genannten Verbindungen können in dem Fachmann bekannter Weise, gegebenenfalls mit einem üblichen Trägermaterial zu einem Arzneimittel formuliert werden.

Die Verabreichung der oben genannten Verbindungen als Arzneimittel kann oral, rektal, intravenös, intramuskulär, parenteral oder inhalatorisch erfolgen. Sie können aber auch auf anderer Weise, z.B. transdermal, verabreicht werden, sofern hierdurch die erforderlichen Dosierungen erreicht werden können.

Die Figuren zeigen:

Figur 1: Tabellarischer Überblick über die in verschiedenen experimentellen Systemen bestimmten pharmakologisch halbmaximal wirksamen Konzentrationen verschiedener sekundärer Aminen, die durch mindestens einen Aromaten am Stickstoff substituiert sind. Zum Vergleich sind die Werte für 17- α - und 17- β -Estradiol mit aufgeführt.

Figur 2: Darstellung der Wirkungscharakteristik von 17- α -Estradiol

Figur 3: Darstellung der Wirkungscharakteristik von 17- β -Estradiol

Figur 4: Darstellung der Wirkungscharakteristik von N-Butylanilin

Figur 5: Darstellung der Wirkungscharakteristik von 4-Butylanilin

Figur 6: Darstellung der Wirkungscharakteristik von N-Oleoyl-tryptophanethylester

Figur 7: Darstellung der Wirkungscharakteristik von 2-Phenylindol

Figur 8: Darstellung der Wirkungscharakteristik von Tryptophanoctylester

Figur 9: Darstellung der Wirkungscharakteristik von 1-Aminonaphthalin

Figur 10: Darstellung der Wirkungscharakteristik von Phenazinylethanon

Figur 11: Darstellung der Wirkungscharakteristik von 3-Hydroxydiphenylamin

Figur 12: Darstellung der Wirkungscharakteristik von 4-Dodecylanilin

Figur 13: Darstellung der Wirkungscharakteristik von Diphenylamin

Figur 14: Darstellung der Wirkungscharakteristik von Iminodibenzyl

Figur 15: Darstellung der Wirkungscharakteristik von Naphthylphenylamin

Figur 16: Darstellung der Wirkungscharakteristik von Iminostilben

Figur 17: Darstellung der Wirkungscharakteristik von Phenoxazin

Figur 18: Darstellung der Wirkungscharakteristik von Phenothiazin

Figur 19: Darstellung der Wirkungscharakteristik von 2-Chloro-7-Methoxy-Phenothiazin.

Die Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verwendung von sekundären Aminen, die durch mindestens einen Aromaten am Stickstoff substituiert sind, wird durch die nachstehenden Versuche belegt.

Beispiel 1:

Als experimentelles System wurden Nervenzellen (clonale hippocampale Zelle aus der Maus, sogenannte HT22-Zellen; *Morimoto und Koshland, Neuron, Vol. 5, pp. 875-880, 1990*; und clonale menschliche Neuroblastomzellen, sogenannte SK-N-MC-Zellen; ATCC# HTB10) und menschliche Fibroblastenzellen, sogenannte NIH3T3-Zellen (ATCC# CRL1658), in der Zellkultur unter oxidativen Stress gesetzt. Oxidativer Stress wurde durch anerkannte und in der Literatur vielfach verwendete Oxidantien, die innerhalb kurzer Zeit zum Zelltod durch Peroxidation zellulärer Makromoleküle führen, ausgelöst: im Fall der Nervenzellen etwa die exzitatorische Aminosäure Glutamat sowie Wasserstoffperoxid und im Fall der Fibroblastenzellen nur Wasserstoffperoxid. Die Zahl der überlebenden Zellen wurde durch verschiedene standartisierte Testverfahren, vor allem durch die Messung der zellulären mitochondrialen Aktivität bestimmt. Diese Ergebnisse wurden durch die mikroskopische Zellzahlbestimmung nachfolgend bestätigt.

Zellen (z.B. HT22, SK-N-MC, NIH3T3) werden in Standard-Kulturmedium (DMEM supplementiert mit 10% fötalem Kälberserum) in Kulturschalen ausgesät. So werden die Zellen zunächst über Nacht stehen gelassen, um das quantitative Absetzen der Zellen auf die Kulturoberfläche zu gewährleisten. Die Zelldichte beim Aussäen war für HT22 10%, Für SK-N-MC 25% und für NIH 3T3 15%.

Anschließend werden die potentiellen neuroprotektiven Substanzen in verschiedenen Endkonzentrationen hinzugegeben (Dauer der Inkubation zwischen 2-4 Stunden). Anschließend werden die Zellkulturen mit den oben definierten oxidative Stressoren inkubiert, so etwa mit Glutamat oder mit Wasserstoffperoxid in jeweils unterschiedlichen Konzentrationen. Die Konzentration der oxidativen Stressoren ist so gewählt, daß die Vitalität der nicht mit den protektiven Substanzen vorinkubierten Kontrollzellen weniger als 15% beträgt, somit für Glutamat 3 mM (HT22), für Wasserstoffperoxid 160 μ M (SK-N-MC) oder 200 μ M (NIH 3T3). Diese Inkubation wird ca. 20 Stunden durchgeführt, bevor 3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5 Diphenyl Tetrazolium Bromid (MTT) (Endkonzentration 0.5 mg/ml, von Sigma) zu den Zellen gegeben wird, um die mitochondriale Aktivität der Kulturzellen zu bestimmen. MTT wird von mitochondrialen Enzymen der Zelle zu einem blauen

Formazan-Farbstoff umgesetzt. Diese Farbreaktion wird 4 Stunden durchgeführt. Danach wird die Reaktion mit der Zugabe einer Detergenzlösung gestoppt (SDS 10%/DMF 50%, pH 4.8) und einem Photometer bei einer Wellenlänge von 570 nm gelesen.

Das hier beschriebene Protokoll ist eine für kultivierte Nervenzellen modifizierte Version (siehe *Behl, Biochem. Biophys. Res. Comm.*, Vol. 186, pp. 944-950, 1992) des ursprünglich publizierten Protokolls (*Hansen, J. Immunol. Meth.*, Vol. 119, pp. 203-210, 1989).

Zur Bestätigung der MTT-Daten wird in einem anderen Überlebenstest nach Abschluß der Toxin-Reaktion der Farbstoff Trypan-Blau zu den Zellen gegeben. Trypan-Blau kann nur geschädigte Membranen toter Zellen penetrieren. Die tote Zelle färbt sich blau und kann unter dem Mikroskop gezählt werden. Die Anzahl der lebenden, nicht gefärbten, und der toten Zellen wird genau bestimmt. Diese experimentelle Systeme zur Entdeckung antioxidativ zytoprotektiver Substanzen sind hoch reproduzierbar einsetzbar.

Der MTT- sowie der Zellzahl-Test werden nach Standartverfahren durchgeführt (Behl, *Cell*, Vol. 77, pp. 817-822, 1994).

Beispiel 2:

17 α -Estradiol wurde in den Konzentrationen 25 nanomolar bis 20 mikromolar wie in Beispiel 1 beschrieben an HT22-Zellen und SK-N-MC-Zellen und 17 β -Estradiol in den Konzentrationen 25 nanomolar bis 20 mikromolar an HT22-Zellen, SK-N-MC-Zellen und NIH3T3-Zellen getestet. Das Ergebnis dieser Experimente ist in Figur 1-3 beschrieben.

Beispiel 3:

N-Butylanilin wurde in den Konzentrationen 25 nanomolar bis 20 mikromolar wie in Beispiel 1 beschrieben an HT22-Zellen und SK-N-MC-Zellen getestet. Das Ergebnis ist in Figur 1 und Figur 4 gezeigt. N-Butylanilin ist hinsichtlich der Wirksamkeit in SK-N-MC-Zellen 3 mal besser als 17 β -Estradiol.

Beispiel 4:

4-Butylanilin wurde in den Konzentrationen 25 nanomolar bis 20 mikromolar wie in Beispiel 1 beschrieben an HT22-Zellen und SK-N-MC-Zellen getestet. Das Ergebnis ist in Figur 1 und Figur 5 gezeigt. 4-Butylanilin ist hinsichtlich der Wirksamkeit in SK-N-MC-Zellen 2 mal besser als 17 β -Estradiol.

Beispiel 5:

N-Oleoyl-tryptophanethylester wurde in den Konzentrationen 25 nanomolar bis 20 mikromolar wie in Beispiel 1 beschrieben an HT22-Zellen, SK-N-MC-Zellen und NIH3T3-Zellen getestet. Das Ergebnis ist in Figur 1 und Figur 6 gezeigt.

Beispiel 6:

2-Phenylindol wurde in den Konzentrationen 25 nanomolar bis 20 mikromolar wie in Beispiel 1 beschrieben an HT22-Zellen und SK-N-MC-Zellen getestet. Das Ergebnis ist in Figur 1 und Figur 7 gezeigt. 2-Phenylindol ist hinsichtlich der Wirksamkeit in SK-N-MC-Zellen 2 mal besser als 17 β -Estradiol.

Beispiel 7:

Tryptophanoctylester wurde in den Konzentrationen 25 nanomolar bis 20 mikromolar wie in Beispiel 1 beschrieben an HT22-Zellen, SK-N-MC-Zellen und NIH3T3-Zellen getestet. Das Ergebnis ist in Figur 1 und Figur 8 gezeigt.

Beispiel 8:

1-Aminonaphthalin wurde in den Konzentrationen 25 nanomolar bis 20 mikromolar wie in Beispiel 1 beschrieben an HT22-Zellen und SK-N-MC-Zellen getestet. Das Ergebnis ist in Figur 1 und Figur 9 gezeigt. 1-Aminonaphthalin ist hinsichtlich der Wirksamkeit in HT22-Zellen 4.5 mal besser als 17 α -Estradiol.

Beispiel 9:

Phenazinylethanon wurde in den Konzentrationen 25 nanomolar bis 20 mikromolar wie in Beispiel 1 beschrieben an HT22-Zellen getestet. Das Ergebnis ist in Figur 1 und Figur 10 gezeigt. Phenazinylethanon ist hinsichtlich der Wirksamkeit in HT22-Zellen 9 mal besser als 17 α -Estradiol.

Beispiel 10:

3-Hydroxydiphenylamin wurde in den Konzentrationen 25 nanomolar bis 20 mikromolar wie in Beispiel 1 beschrieben an HT22-Zellen und SK-N-MC-Zellen getestet. Das Ergebnis ist in Figur 1 und Figur 11 gezeigt. 3-Hydroxydiphenylamin ist hinsichtlich der Wirksamkeit in HT22-Zellen 18 mal besser als 17 α -Estradiol und in SK-N-MC-Zellen 6.6 mal besser als 17 β -Estradiol.

Beispiel 11:

4-Dodecylanilin wurde in den Konzentrationen 25 nanomolar bis 20 mikromolar wie in Beispiel 1 beschrieben an HT22-Zellen, SK-N-MC-Zellen und NIH3T3-Zellen getestet. Das Ergebnis ist in Figur 1 und Figur 12 gezeigt. 4-Dodecylanilin ist hinsichtlich der Wirksamkeit in HT22-Zellen 20 mal besser als 17 α -Estradiol, in SK-N-MC-Zellen 10 mal besser als 17 β -Estradiol und in NIH3T3-Zellen 4 mal besser als 17 β -Estradiol.

Beispiel 12:

Diphenylamin wurde in den Konzentrationen 25 nanomolar bis 20 mikromolar wie in Beispiel 1 beschrieben an HT22-Zellen, SK-N-MC-Zellen und NIH3T3-Zellen getestet. Das Ergebnis ist in Figur 1 und Figur 13 gezeigt. Diphenylamin ist hinsichtlich der Wirksamkeit in HT22-Zellen 22.5 mal besser als 17 α -Estradiol, in SK-N-MC-Zellen 16.7 mal besser als 17 β -Estradiol und in NIH3T3-Zellen 6 mal besser als 17 β -Estradiol.

Beispiel 13:

Iminodibenzyl wurde in den Konzentrationen 25 nanomolar bis 20 mikromolar wie in Beispiel 1 beschrieben an HT22-Zellen und SK-N-MC-Zellen getestet. Das Ergebnis ist in Figur 1 und Figur 14 gezeigt. Iminodibenzyl ist hinsichtlich der Wirksamkeit in HT22-Zellen 60 mal besser als 17 α -Estradiol und in SK-N-MC-Zellen 33 mal besser als 17 β -Estradiol.

Beispiel 14:

Naphthylphenylamin wurde in den Konzentrationen 25 nanomolar bis 20 mikromolar wie in Beispiel 1 beschrieben an HT22-Zellen und SK-N-MC-Zellen getestet. Das Ergebnis ist in Figur 1 und Figur 15 gezeigt. Naphthylphenylamin ist hinsichtlich der

Wirksamkeit in HT22-Zellen 90 mal besser als 17 α -Estradiol und in SK-N-MC-Zellen 66.7 mal besser als 17 β -Estradiol.

Beispiel 15:

Iminostilben wurde in den Konzentrationen 25 nanomolar bis 20 mikromolar wie in Beispiel 1 beschrieben an HT22-Zellen, SK-N-MC-Zellen und NIH3T3-Zellen getestet. Das Ergebnis ist in Figur 1 und Figur 16 gezeigt. Iminostilben ist hinsichtlich der Wirksamkeit in HT22-Zellen 257 mal besser als 17 α -Estradiol, in SK-N-MC-Zellen 125 mal besser als 17 β -Estradiol und in NIH3T3-Zellen 40 mal besser als 17 β -Estradiol.

Beispiel 16:

Phenoxazin wurde in den Konzentrationen 25 nanomolar bis 20 mikromolar wie in Beispiel 1 beschrieben an HT22-Zellen und SK-N-MC-Zellen getestet. Das Ergebnis ist in Figur 1 und Figur 17 gezeigt. Phenoxazin ist hinsichtlich der Wirksamkeit in HT22-Zellen 257 mal besser als 17 α -Estradiol und in SK-N-MC-Zellen 500 mal besser als 17 β -Estradiol.

Beispiel 17:

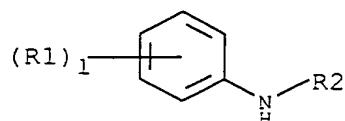
Phenothiazin wurde in den Konzentrationen 25 nanomolar bis 20 mikromolar wie in Beispiel 1 beschrieben an HT22-Zellen, SK-N-MC-Zellen und NIH3T3-Zellen getestet. Das Ergebnis ist in Figur 1 und Figur 18 gezeigt. Phenothiazin ist hinsichtlich der Wirksamkeit in HT22-Zellen 900 mal besser als 17 α -Estradiol, in SK-N-MC-Zellen 500 mal besser als 17 β -Estradiol und in NIH3T3-Zellen 300 mal besser als 17 β -Estradiol.

Beispiel 18:

2-Chloro-7-Methoxy-Phenothiazin wurde in den Konzentrationen 5 nanomolar bis 20 mikromolar wie in Beispiel 1 beschrieben an HT22-Zellen getestet. Das Ergebnis ist in Figur 1 und Figur 19 gezeigt. 2-Chloro-7-Methoxy-Phenothiazin ist 1200 mal besser als 17 α -Estradiol.

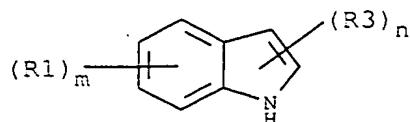
Ansprüche

1. Verwendung eines sekundären Amins, das durch mindestens einen Aromaten am Stickstoff substituiert ist, zur Prophylaxe und Therapie von oxidativen pathologischen Prozessen bei degenerativen Erkrankungen und/oder Krebserkrankungen.
2. Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei das sekundäre Amin die folgende Struktur aufweist:



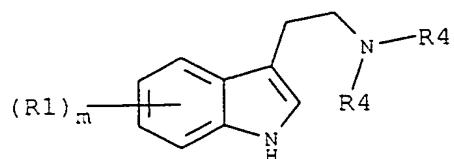
wobei I eine Zahl von 0 bis 5 ist und die Reste R1 unabhängig voneinander ein C₁₋₁₂-Alkylrest, ein Arylrest, eine Hydroxylgruppe, ein C₁₋₁₂-Alkyloxyrest, ein Aryloxyrest, eine Mercaptogruppe, C₁₋₁₂-Alkylthiorest, ein Arylthiorest, eine Aminogruppe, ein C₁₋₁₂-Alkylaminrest, ein C₁₋₁₂-Dialkylaminrest oder ein Halogen sind oder zwei Reste R1 gemeinsam ein aromatisches System bilden, das dem Benzolring der Formel I anelliert ist, so daß ein Naphthol-, Indol-, Isoindol-, Cumaron-, Isocumaron-, Thionaphthen-, Isothionaphthen-, Indazol-, Benzimidazol-, Benzthiazol-, Benz-[c]-Isothiazol-, Benz-[n]-Isothiazol-, Benzoxazol-, Benz-[c]-Isoaxol-, Benz-[n]-Isoaxol-, Chinolin-, Isochinolin-, Cinnolin-, Pthalazin-, Chinazolin-, oder Chinoxalingerüst entsteht; und wobei R2 ein C₁₋₁₂-Alkylrest, ein Phenylrest, ein Pyrrolylrest, ein Furylrest, ein Thienylrest, ein Pyrazolylrest, ein Imidazolylrest, ein Thiazolylrest, ein Oxazolylrest, ein Pyridylrest, ein Pyridazylrest, ein Pyrimidylrest, ein Pyrazinylrest, ein Naphthylrest, ein Anthrylrest, ein Phenanthrylrest, ein Indolylrest, ein Isonindolylrest, ein Indolizinylrest, ein Chinolylrest, ein Isochinolylrest, ein Azepinylrest, ein Benzazepinylrest, ein Dibenzazepinylrest, ein Pterinylrest oder ein Purinylrest ist.

3. Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei das sekundäre Amin die folgende Struktur aufweist:



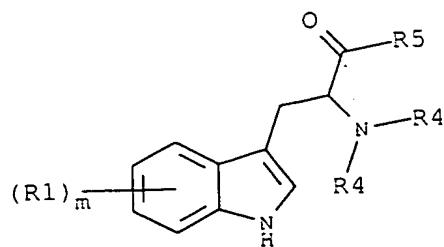
wobei m eine Zahl von 0 bis 4 ist und R1 definiert ist wie in Anspruch 2 und wobei n eine Zahl von 0 bis 2 ist und die Reste R3 unabhängig voneinander ein C₁₋₁₂-Alkylrest, ein Arylrest, eine Hydroxylgruppe, ein C₁₋₁₂-Alkyloxyrest, ein Aryloxyrest, eine Mercaptogruppe, ein C₁₋₁₂-Alkylthiorest, ein Arylthiorest, eine Aminogruppe, ein C₁₋₁₂-Alkylaminrest oder ein C₁₋₁₂-Dialkylaminrest sind.

4. Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei das sekundäre Amin die folgende Struktur aufweist:



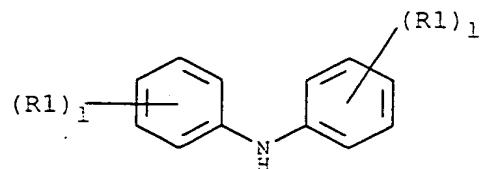
wobei R1 wie in Anspruch 2 und m wie in Anspruch 3 definiert sind und wobei die Reste R4 unabhängig voneinander Wasserstoff, ein C₁₋₂₀-Alkylrest oder ein C₁₋₂₀-Acylrest sind.

5. Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei das sekundäre Amin die folgende Struktur aufweist:



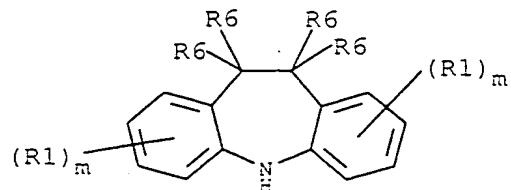
wobei R1 wie in Anspruch 2 und m wie in Anspruch 3 definiert ist und wobei R4 wie in Anspruch 4 definiert ist und wobei R5 ein C₁₋₂₀-Alkylrest oder ein C₁₋₂₀-Alkoxyrest ist.

6. Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei das sekundäre Amin die folgende Struktur aufweist:



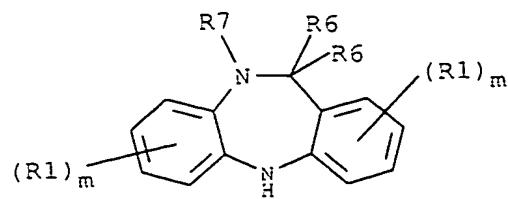
wobei R1 und I definiert sind wie in Anspruch 2.

7. Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei das sekundäre Amin die folgende Struktur aufweist:



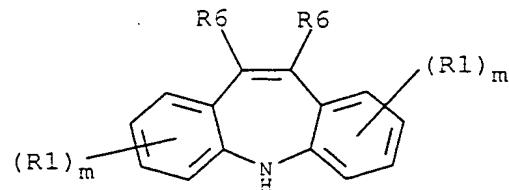
wobei R1 definiert ist wie in Anspruch 2 und m wie in Anspruch 3 und wobei die Reste R6 unabhängig voneinander Wasserstoff, ein C₁₋₁₂-Alkylrest, eine Hydroxylgruppe, ein C₁₋₁₂-alkyloxyrest, eine Mercaptogruppe, ein C₁₋₁₂-Alkylthiorest, eine Aminogruppe, ein C₁₋₁₂-alkylaminrest, ein C₁₋₁₂-Dialkylaminrest, ein C₁₋₁₂-Acylrest, ein Halogen, ein Phenylrest, Naphthylrest, ein Pyrrolylrest, ein Furylrest, ein Thienylrest, ein Pyrazolylrest, ein Imidazolylrest, ein Thiazolylrest, ein Oxazolylrest, ein Pyridylrest, ein Pyridazylrest, ein Pyrimidinylrest oder ein Pyrazinylrest sind.

8. Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei das sekundäre Amin die folgende Struktur aufweist:



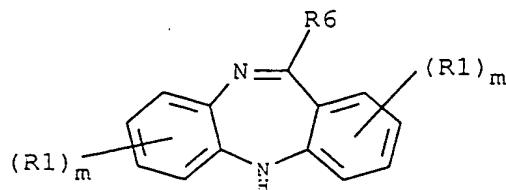
wobei R1 wie in Anspruch 2 und m wie in Anspruch 3 definiert sind und wobei die Reste R6 definiert sind wie in Anspruch 7 und wobei R7 ein Wasserstoff, ein C₁₋₁₂-Alkylrest oder ein C₁₋₁₂-Acylrest ist oder ein Phenylrest, ein Naphthylrest, ein Pyrrolylrest, ein Furylrest, ein Thienylrest, ein Pyrazolylrest, ein Imidazolylrest, ein Thiazolylrest, ein Oxazolylrest, ein Pyridylrest, ein Pyridazylrest, ein Pyrimidinylrest oder ein Pyrazinylrest ist.

9. Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei das sekundäre Amin die folgende Struktur aufweist:



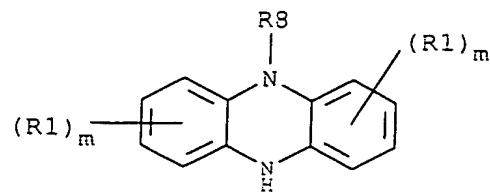
wobei R1 wie in Anspruch 2 und m wie in Anspruch 3 definiert sind und wobei R6 wie in Anspruch 7 definiert ist.

10. Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei das sekundäre Amin die folgende Struktur aufweist:



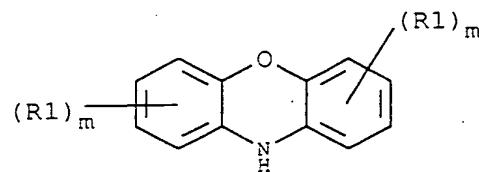
wobei R1 wie in Anspruch 2 und m wie in Anspruch 3 definiert sind und wobei R6 wie in Anspruch 7 definiert sind.

11. Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei das sekundäre Amin die folgende Struktur aufweist:



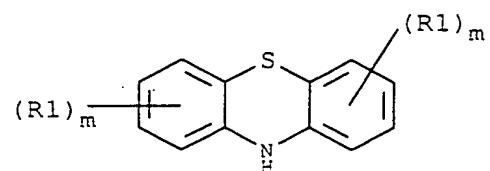
wobei R1 wie in Anspruch 2 und m wie in Anspruch 3 definiert sind und wobei R8 ein Wasserstoff oder ein C₁₋₁₂-Akylrest, ein Phenylrest, ein Naphthylrest, ein Pyrrolylrest, ein Furanylrest, ein Thienylrest, ein Pyrazolylrest, ein Imidazolylrest, ein Thiazolylrest, ein Oxazolylrest, ein Pyridylrest, ein Pyridazylrest, ein Pyrimidinylrest oder ein Pyrazinylrest ist.

12. Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei das sekundäre Amin die folgende Struktur aufweist:



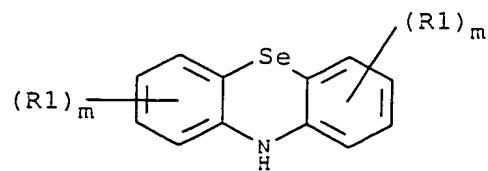
wobei R1 wie in Anspruch 2 und m wie in Anspruch 3 definiert sind.

13. Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei das sekundäre Amin die folgende Struktur aufweist:



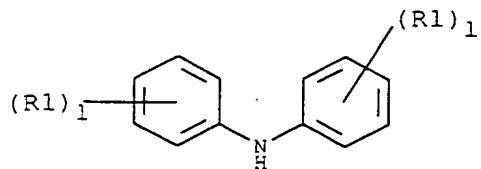
wobei R1 wie in Anspruch 2 und m wie in Anspruch 3 definiert sind.

14. Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei das sekundäre Amin die folgende Struktur aufweist:



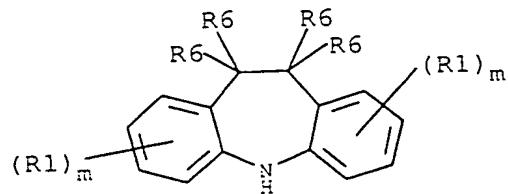
wobei R1 wie in Anspruch 2 und m wie in Anspruch 3 definiert sind.

15. Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei das sekundäre Amin die folgende Struktur aufweist:



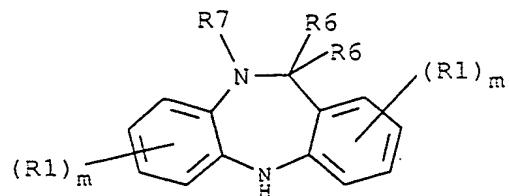
wobei R1 unabhängig voneinander ein C_{1-12} -Alkylrest, eine Hydroxylgruppe, ein C_{1-12} -Alkyloxyrest, eine Mercaptogruppe, C_{1-12} -Alkylthiorest, eine Aminogruppe, ein C_{1-12} -Alkylaminrest, ein C_{1-12} -Dialkylaminrest oder ein Halogen sind oder zwei Reste R1 gemeinsam ein aromatisches System bilden, das dem Benzolring der Formel I anelliert ist, so daß ein Naphthol-, Indol-, Isoindol-, Cumaron-, Isocumaron-, Thionaphthen-, Isothionaphthen-, Indazol-, Benzimidazol-, Benzthiazol-, Benz-[c]-Isothiazol-, Benz-[n]-Isothiazol-, Benzoxazol-, Benz-[c]-Isoaxol-, Benz-[n]Isoaxol-, Chinolin-, Isochinolin-, Cinnolin-, Pthalazin-, Chinazolin-, oder Chinoxalingerüst entsteht und I wie in Anspruch 2 definiert ist.

16. Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei das sekundäre Amin die folgende Struktur aufweist:



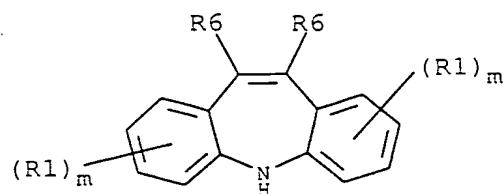
wobei R1 wie in Anspruch 15 und m wie in Anspruch 3 definiert sind und wobei R6 wie in Anspruch 7 definiert ist.

17. Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei das sekundäre Amin die folgende Struktur aufweist:



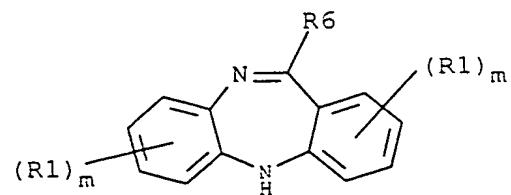
wobei R1 wie in Anspruch 15 und m wie in Anspruch 3 definiert sind und wobei R6 wie in Anspruch 7 definiert ist und wobei R7 wie in Anspruch 8 definiert ist.

18. Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei das sekundäre Amin die folgende Struktur aufweist:



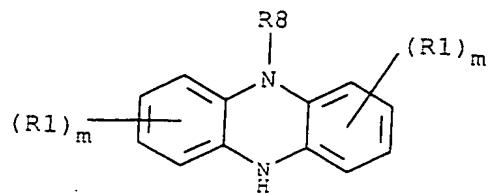
wobei R1 wie in Anspruch 15 und m wie in Anspruch 3 definiert sind und wobei R6 wie in Anspruch 7 definiert ist.

19. Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei das sekundäre Amin die folgende Struktur aufweist:



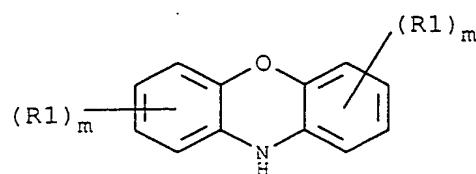
wobei R1 wie in Anspruch 15 und m wie in Anspruch 3 definiert sind und wobei R6 wie in Anspruch 7 definiert ist.

20. Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei das sekundäre Amin die folgende Struktur aufweist:



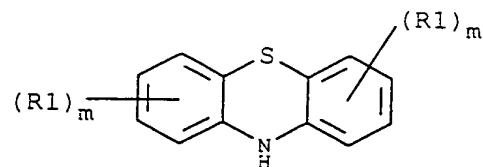
wobei R1 wie in Anspruch 15 und m wie in Anspruch 3 definiert sind und wobei R8 wie in Anspruch 11 definiert ist.

21. Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei das sekundäre Amin die folgende Struktur aufweist:



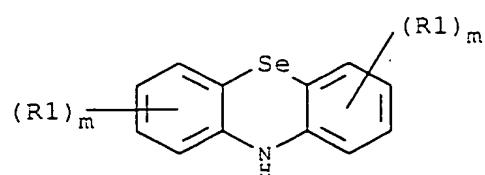
wobei R1 wie in Anspruch 15 und m wie in Anspruch 3 definiert sind.

22. Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei das sekundäre Amin die folgende Struktur aufweist:



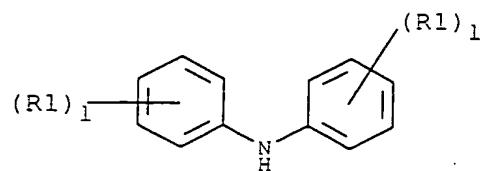
wobei R1 wie in Anspruch 15 und m wie in Anspruch 3 definiert sind.

23. Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei das sekundäre Amin die folgende Struktur aufweist:



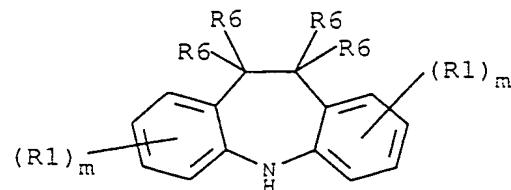
wobei R1 wie in Anspruch 15 und m wie in Anspruch 3 definiert sind.

24. Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei das sekundäre Amin die folgende Struktur aufweist:



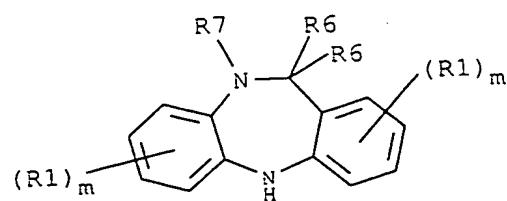
wobei 1 wie in Anspruch 2 definiert ist und die Reste R1 unabhängig voneinander ein C₁₋₁₂-Alkylrest, eine Hydroxylgruppe, ein C₁₋₁₂-Alkyloxyrest, eine Mercaptogruppe, ein C₁₋₁₂-Alkylthiorest oder ein Halogen sind.

25. Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei das sekundäre Amin die folgende Struktur aufweist:



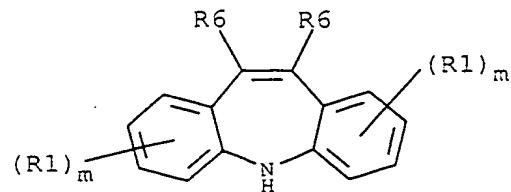
wobei R1 wie in Anspruch 24 und m wie in Anspruch 3 definiert sind und wobei die Reste R6 unabhängig voneinander ein C₁₋₁₂-Alkylrest, ein C₁₋₁₂-Alkyloxyrest, eine Aminogruppe, ein C₁₋₁₂-Alkylaminrest oder ein C₁₋₁₂-Dialkylaminrest sind oder ein Phenylrest, ein Naphthylrest, ein Pyrrolylrest, ein Pyrazolylrest, ein Imidazolylrest, ein Pyridylrest, ein Pyridazylrest, ein Pyrimidinylrest oder ein Pyrazinylrest sind.

26. Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei das sekundäre Amin die folgende Struktur aufweist:



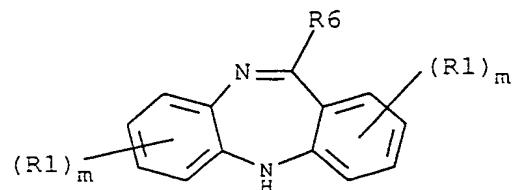
wobei R1 wie in Anspruch 24 und m wie in Anspruch 3 definiert sind und wobei R6 definiert ist wie in Anspruch 25 und wobei R7 wie in Anspruch 8 definiert ist.

27. Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei das sekundäre Amin die folgende Struktur aufweist:



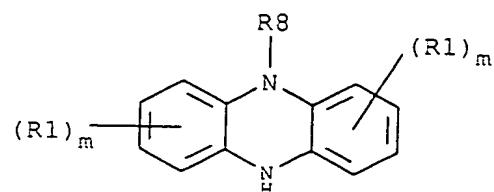
wobei R1 wie in Anspruch 24 und m wie in Anspruch 3 definiert sind und wobei R6 definiert ist wie in Anspruch 25.

28. Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei das sekundäre Amin die folgende Struktur aufweist:



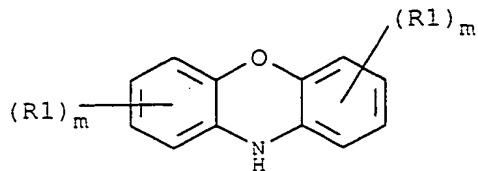
wobei R1 wie in Anspruch 24 und m wie in Anspruch 3 definiert sind und wobei R6 wie in Anspruch 25 definiert ist.

29. Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei das sekundäre Amin die folgende Struktur aufweist:



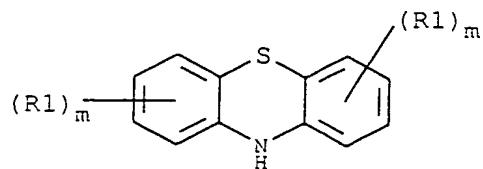
wobei R1 wie in Anspruch 24 und m wie in Anspruch 3 definiert sind und wobei R8 wie in Anspruch 11 definiert ist.

30. Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei das sekundäre Amin die folgende Struktur aufweist:



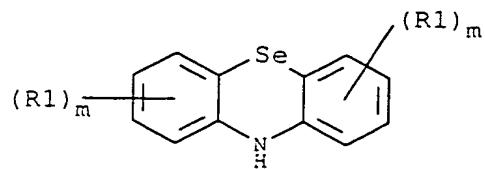
wobei R1 wie in Anspruch 24 und m wie in Anspruch 3 definiert sind.

31. Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei das sekundäre Amin die folgende Struktur aufweist:



wobei R1 wie in Anspruch 24 und m wie in Anspruch 3 definiert sind.

32. Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei das sekundäre Amin die folgende Struktur aufweist:



wobei R1 wie in Anspruch 24 und m wie in Anspruch definiert sind.

33. Verwendung nach Anspruch 1, wobei das sekundäre Amin, das durch mindestens einen Aromaten am Stickstoff substituiert ist, 3-Hydroxydiphenylamin, 4-Dodecylanilin, Diphenylamin, Iminodibenzyl,

Naphthylphenylamin, Iminostilben 5H-Dibenzo[b,f]azepin, Phenoxazin, Phenothiazin, Phenoselenazin, 5H-Naphtho[2,3-b]benzo[f]azepin, Benzo[b]phenoxazin, Benzo[b]phenothiazin, Benzo[b]phenoselenazin, 5H-Naphtho[2,3-b]naphtho[2,3-f]azepin, Dibenzo[b,g]phenoxazin, Dibenzo[b,g]phenothiazin, Dibenzo[b,g]phenoselenazin oder 2-Chlor-7-methoxyphenothiazin ist.

34. Verwendung gemäß Anspruch 1-33 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von neurodegenerativen Erkrankungen.
35. Verwendung gemäß Anspruch 34, wobei die neurodegenerative Erkrankung, Morbus Alzheimer, Morbus Parkinson, Schlaganfall oder Amyotrophe Lateralsklerose ist.
36. Verwendung gemäß Anspruch 1-33 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Katarakten.
37. Verwendung gemäß Anspruch 36, wobei der Katarakt, Cataracta senilis, Cataracta juvenilis, Cataracta diabetica oder Cataracta complicata ist.
38. Verwendung gemäß Anspruch 1-33 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von neoplastischen Erkrankungen.
39. Verwendung gemäß Anspruch 38, wobei die neoplastische Erkrankung, das Prostatakarzinom, das Mammakarzinom, das Leberkarzinom, das Nierenkarzinom, das Dickdarmkarzinom, das Magenkarzinom oder das Lungen-(Bronchial-)karzinom ist.
40. Verwendung gemäß Anspruch 1-33 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Herz-Kreislauferkrankungen.
41. Verwendung gemäß Anspruch 40, wobei die Herz-Kreislauferkrankung, Arteriosklerose oder Herzinfarkt ist.

42. Arzneimittel, umfassend ein sekundäres Amin, gemäß einem der Ansprüche 1 bis 33 und, gegebenenfalls, ein pharmazeutisch verträgliches Trägermaterial.

Zusammenfassung:

Verwendung eines sekundären Amins, das durch mindestens einen Aromaten am Stickstoff substituiert ist, zur Prophylaxe und Therapie von oxidativen pathologischen Prozessen bei degenerativen Erkrankungen und/oder Krebserkrankungen. Dabei ist bevorzugt, daß das sekundäre Amin, das durch mindestens einen Aromaten am Stickstoff substituiert ist, 3-Hydroxydiphenylamin, 4-Dodecylanilin, Diphenylamin, Iminodibenzyl, Naphthylphenylamin, Iminostilben 5H-Dibenzo[b,f]azepin, Phenoxazin, Phenothiazin, Phenoselenazin, 5H-Naphtho[2,3-b]benzo[f]azepin, Benzo[b]phenoxazin, Benzo[b]phenothiazin, Benzo[b]phenoselenazin, 5H-Naphtho[2,3-b]naphtho[2,3-f]azepin, Dibenzo[b,g]phenoxazin, Dibenzo[b,g]phenothiazin, Dibenzo[b,g]phenoselenazin oder 2-Chlor-7-methoxyphenothiazin ist.

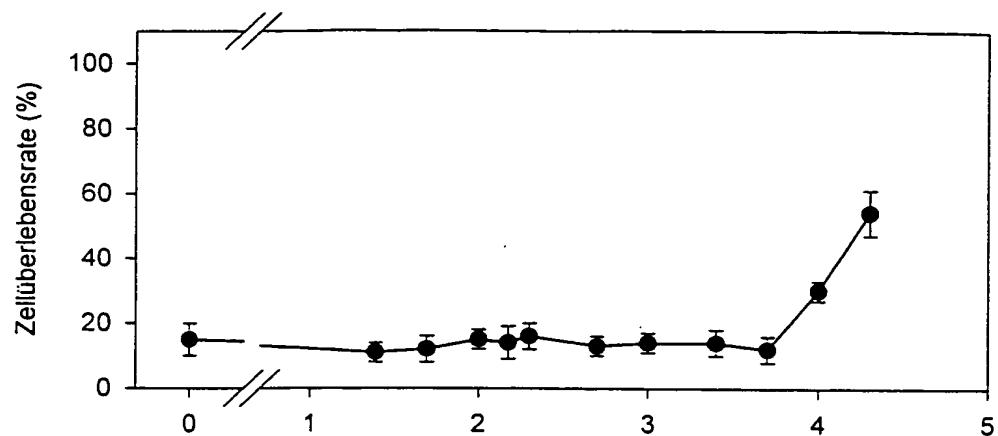
Ferner ist bevorzugt, daß die sekundären Amine zur Behandlung und/oder Prophylaxe von neurodegenerativen Erkrankungen, Katarakten, neoplastischen Erkrankungen und/oder Herz- Kreislauferkrankungen verwendet werden. Insbesondere betrifft die Erfindung die Verwendung der sekundären Amine zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Morbus Alzheimer, Morbus Parkinson, Schlaganfall, Amyotrophe Lateralsklerose, Krebsen, Arteriosklerose und/oder Herzinfarkt.

Darüber hinaus betrifft die Erfindung ein Arzneimittel, das ein sekundäres Amin, das durch mindestens einen Aromaten am Stickstoff substituiert ist, umfasst.

Überblick über die halbmaximal wirksamen Konzentrationen			
	Zellüberlebensexperimente mit		
	HT22-Zellen	SK-N-MC-Zellen	NIH3T3-Zellen
Toxin:	Glutamat	Wasserstoffperoxid	Wasserstoffperoxid
17 α -Estradiol	18 μ M	8 μ M	
17 β -Estradiol	13 μ M	10 μ M	6 μ M
N-Butylanilin	10 μ M	3 μ M	
4-Butylanilin	8 μ M	6 μ M	
N-Oleoyl-tryptophanethylester	8 μ M	7 μ M	9 μ M
2-Phenylindol	8 μ M	4 μ M	
Tryptophanoctylester	7 μ M	7 μ M	18 μ M
1-Aminonaphthalin	4 μ M	4 μ M	
Phenazinylethanon	2,0 μ M		
3-Hydroxydiphenylamin	1,0 μ M	1,5 μ M	
4-Dodecylanilin	0,9 μ M	1,0 μ M	1,5 μ M
Diphenylamin	0,8 μ M	0,6 μ M	1 μ M
Iminodibenzyl	0,3 μ M	0,3 μ M	
Naphthylphenylamin	0,2 μ M	0,15 μ M	
Iminostilben	0,07 μ M	0,08 μ M	0,15 μ M
Phenoxazin	0,07 μ M	0,02 μ M	
Phenothiazin	0,02 μ M	0,02 μ M	0,02 μ M
2-Chlor-7-methoxy-phenothiazin	0,015 μ M		

Fig. 1 Tabellarischer Überblick über die in verschiedenen experimentellen Systemen bestimmten pharmakologisch halbmaximal wirksamen Konzentrationen einiger Beispielverbindungen. Zum Vergleich sind die Werte für 17 α - und 17 β -Estradiol mit aufgeführt.

Protektion von HT22-Zellen vor Glutamat-Toxizität



Protektion von SK-N-MC-Zellen vor Wasserstoffperoxid-Toxizität

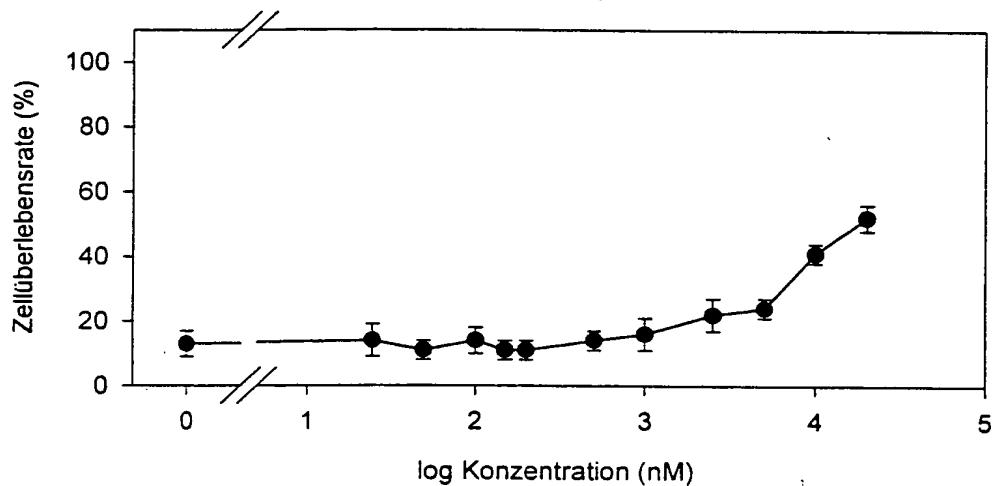
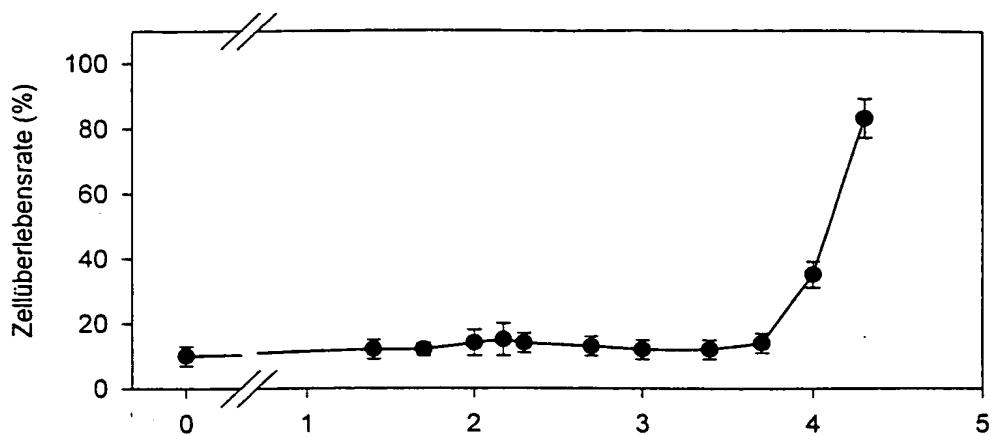
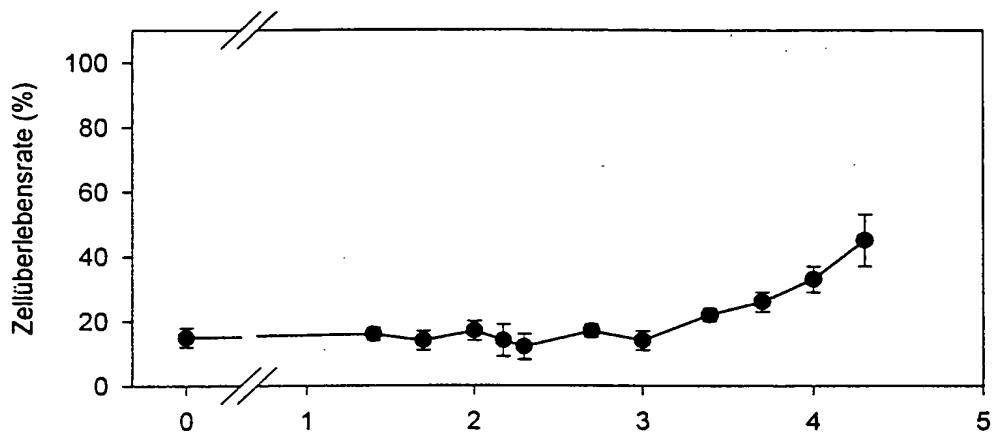


Fig. 2 Darstellung der Wirkungscharakteristik von 17 α -Estradiol

Protektion von HT22-Zellen vor Glutamat-Toxizität



Protektion von SK-N-MC-Zellen vor Wasserstoffperoxid-Toxizität



Protektion von NIH3T3-Zellen vor Wasserstoffperoxid-Toxizität

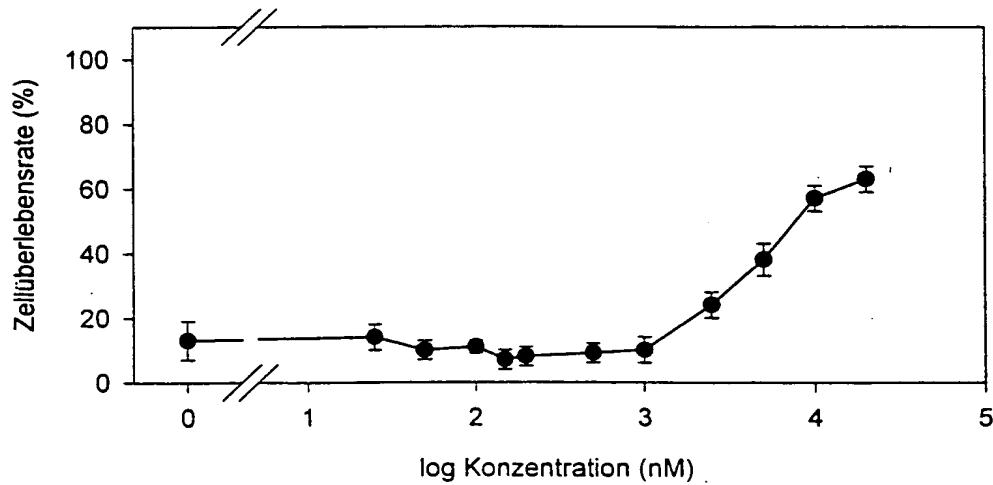
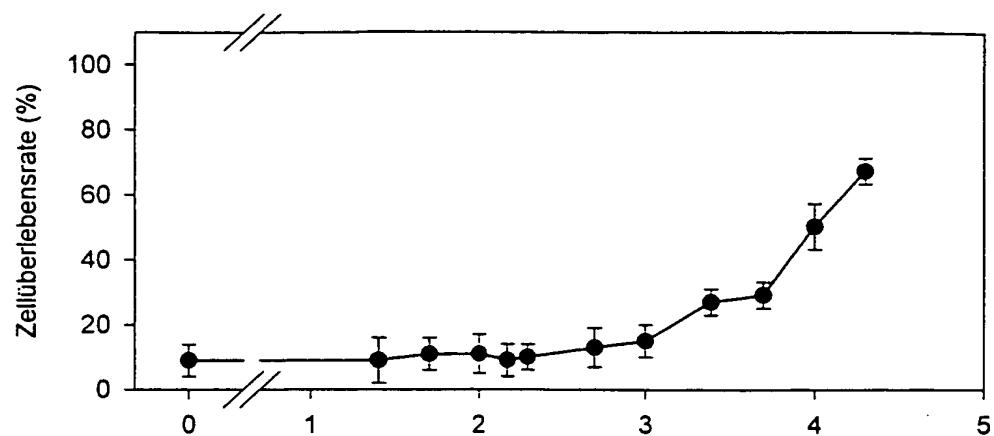


Fig. 3 Darstellung der Wirkungscharakteristik von 17beta-Estradiol

Protektion von HT22-Zellen vor Glutamat-Toxizität



Protektion von SK-N-MC-Zellen vor Wasserstoffperoxid-Toxizität

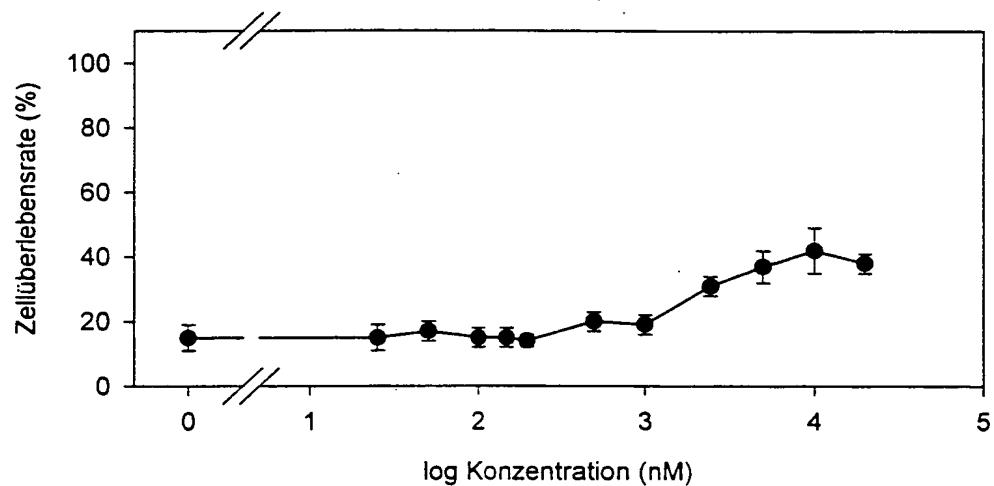
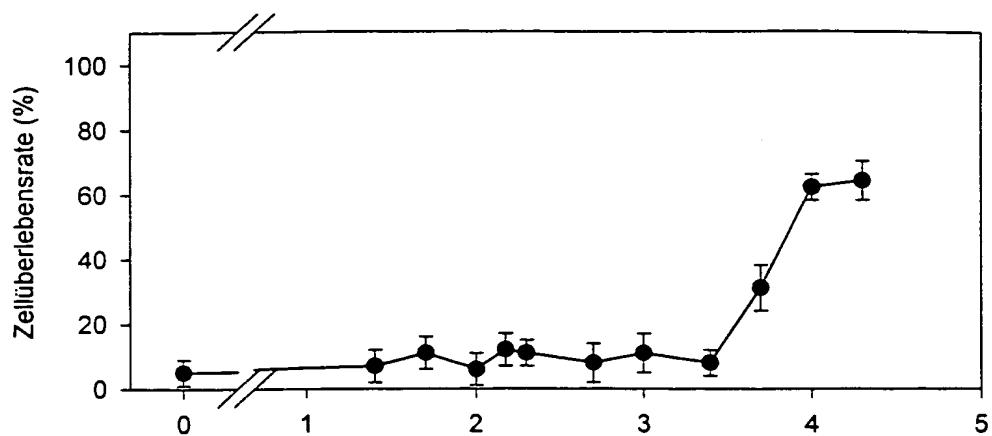


Fig. 4 Darstellung der Wirkungscharakteristik von N-Butylanilin

Protektion von HT22-Zellen vor Glutamat-Toxizität



Protektion von SK-N-MC-Zellen vor Wasserstoffperoxid-Toxizität

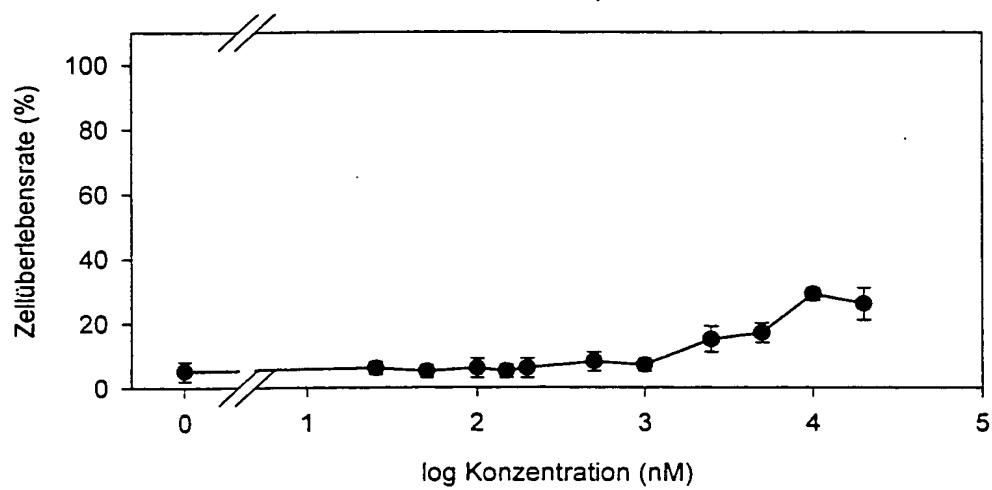
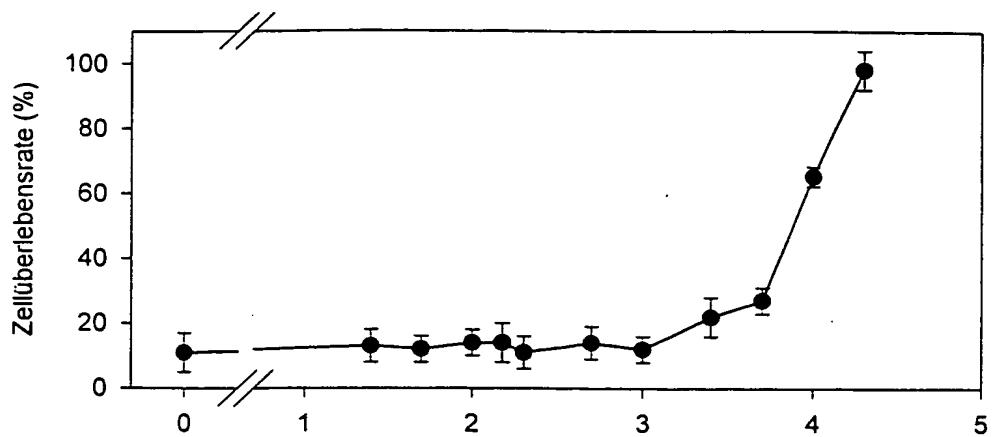
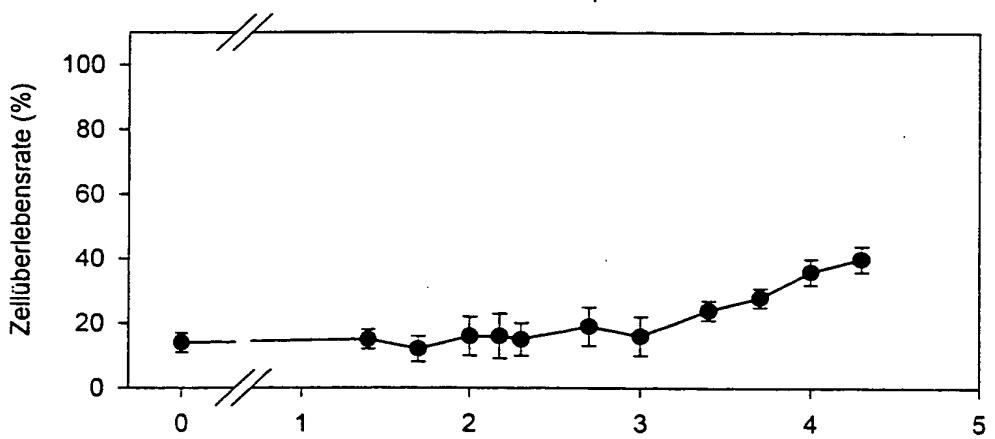


Fig. 5 Darstellung der Wirkungscharakteristik von 4-Butylanilin

Protektion von HT22-Zellen vor Glutamat-Toxizität



Protektion von SK-N-MC-Zellen vor Wasserstoffperoxid-Toxizität



Protektion von NIH3T3-Zellen vor Wasserstoffperoxid-Toxizität

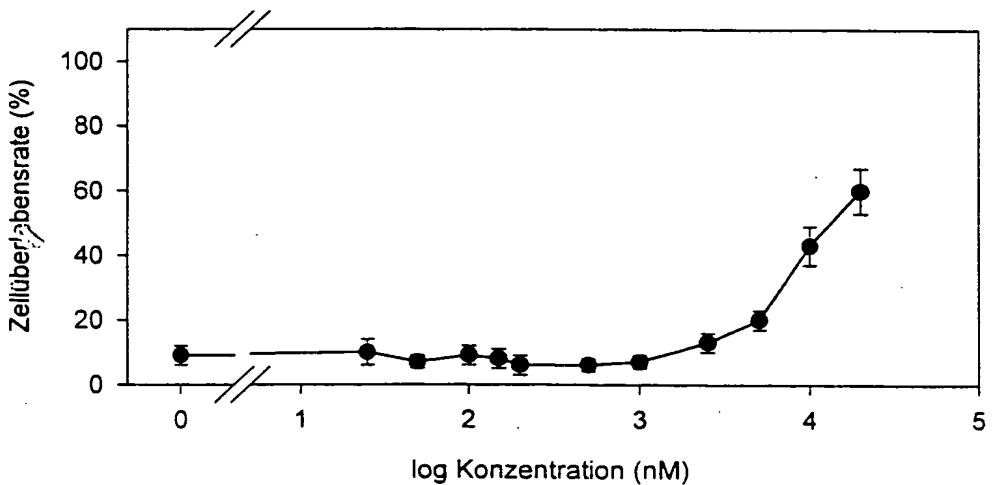
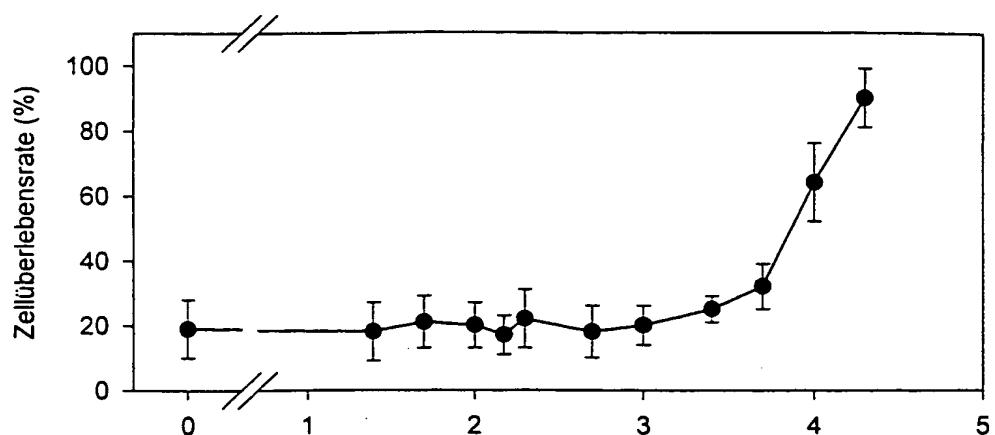


Fig. 6 Darstellung der Wirkungscharakteristik von N-Oleoyl-tryptophan-ethylester

Protektion von HT22-Zellen vor Glutamat-Toxizität



Protektion von SK-N-MC-Zellen vor Wasserstoffperoxid-Toxizität

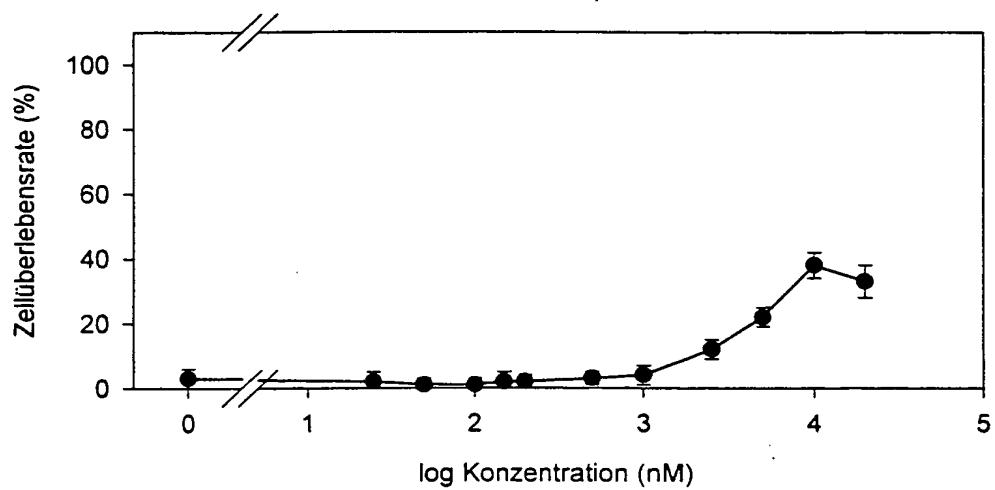
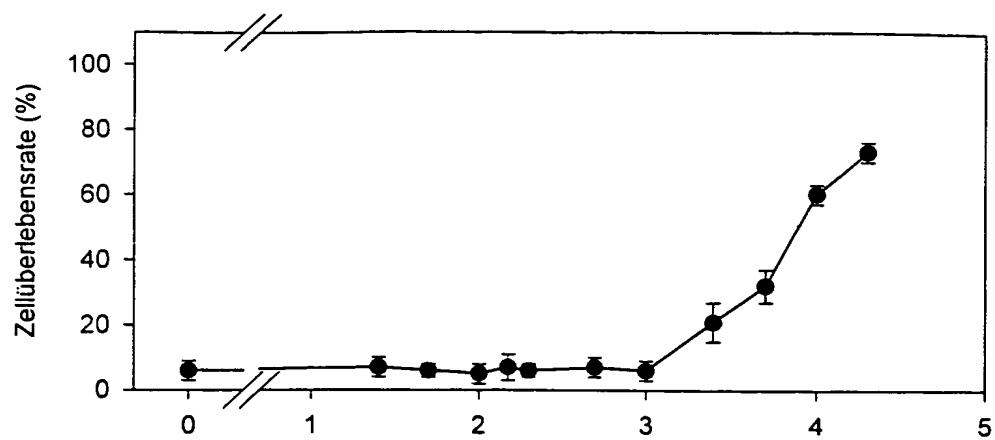
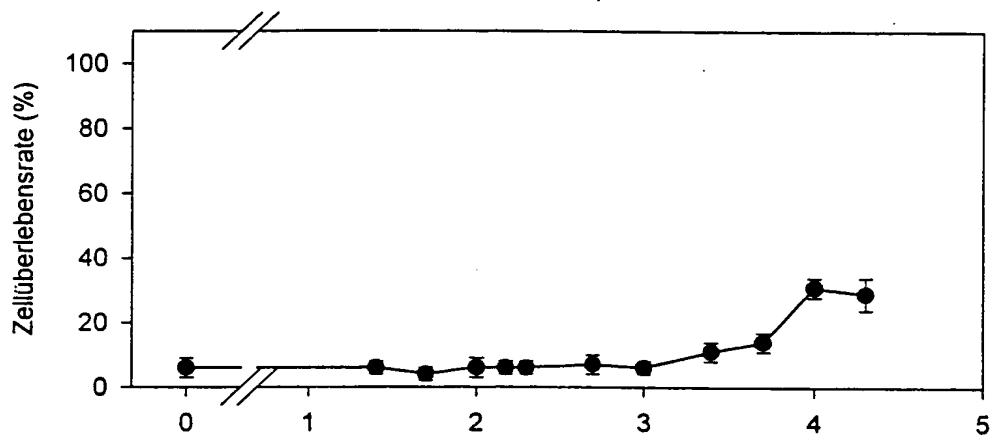


Fig. 7 Darstellung der Wirkungscharakteristik von 2-Phenylindol

Protektion von HT22-Zellen vor Glutamat-Toxizität



Protektion von SK-N-MC-Zellen vor Wasserstoffperoxid-Toxizität



Protektion von NIH3T3-Zellen vor Wasserstoffperoxid-Toxizität

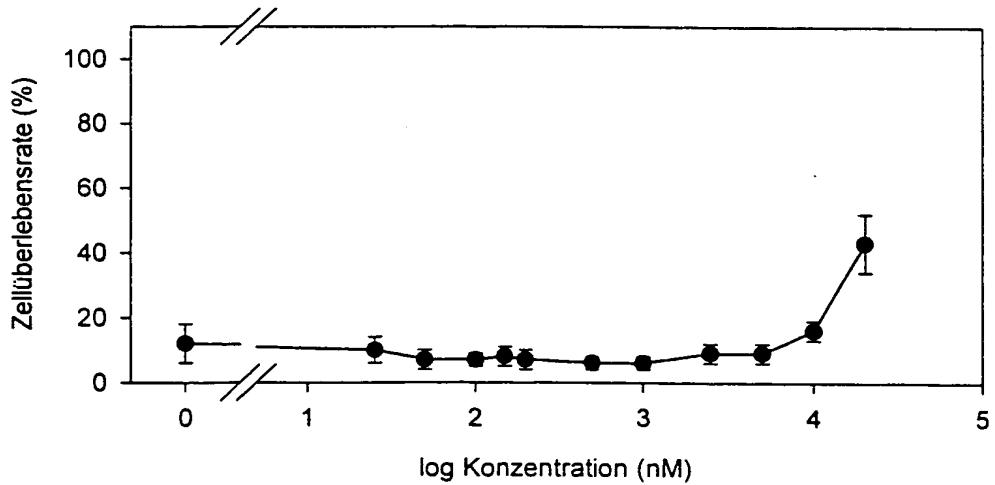
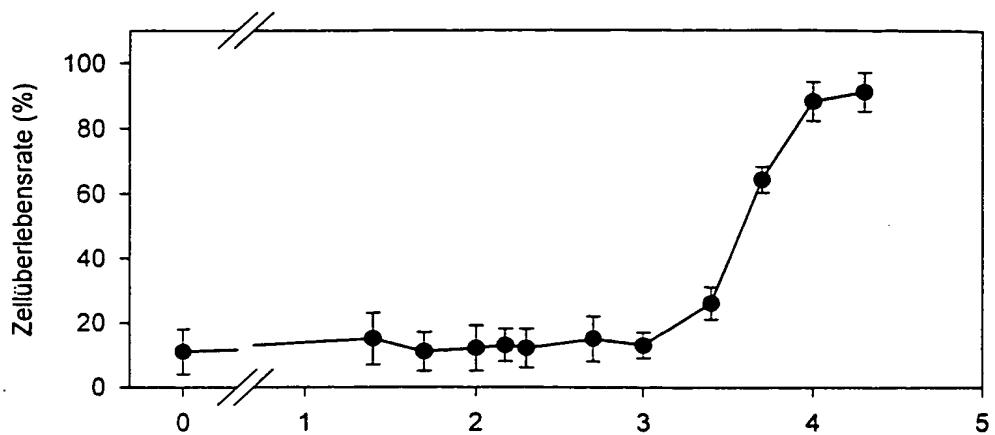


Fig. 8 Darstellung der Wirkungscharakteristik von Tryptophanoctylester

Protektion von HT22-Zellen vor Glutamat-Toxizität



Protektion von SK-N-MC-Zellen vor Wasserstoffperoxid-Toxizität

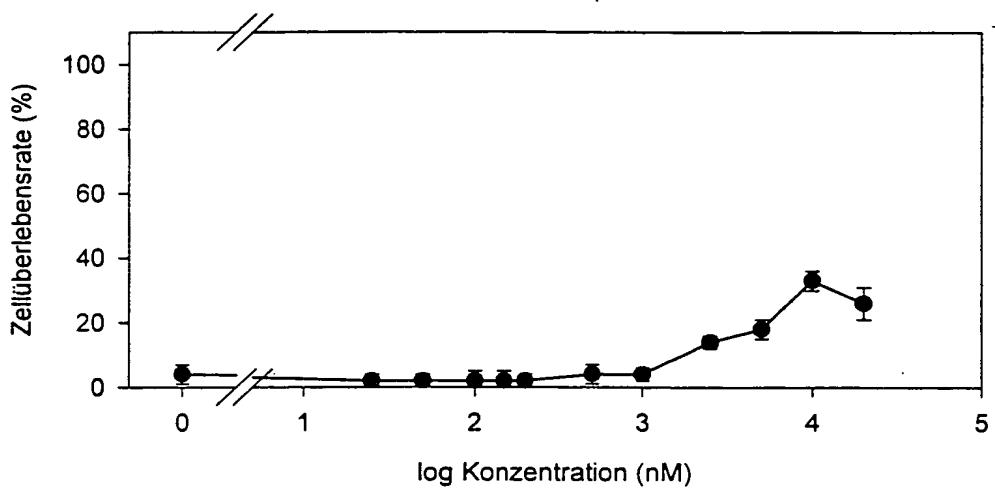


Fig. 9 Darstellung der Wirkungscharakteristik von 1-Aminonaphthalin

Protektion von HT22-Zellen vor Glutamat-Toxizität

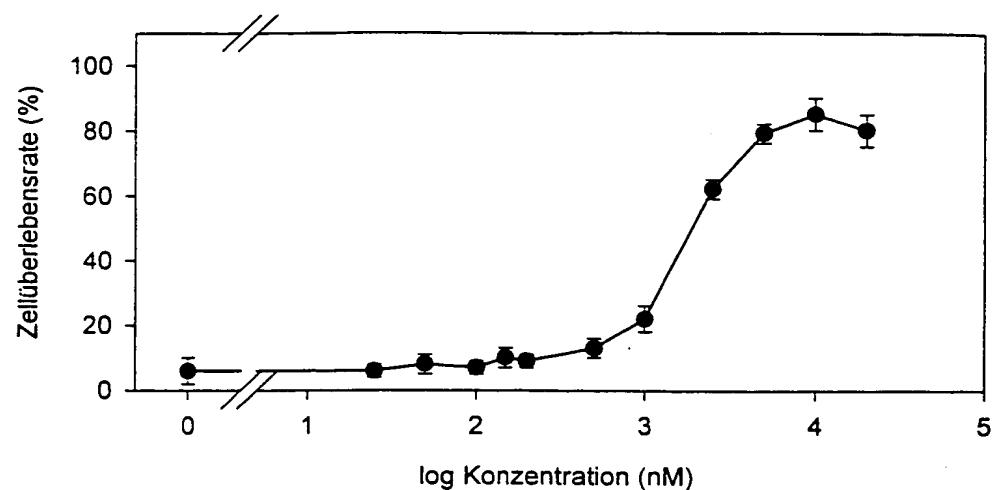
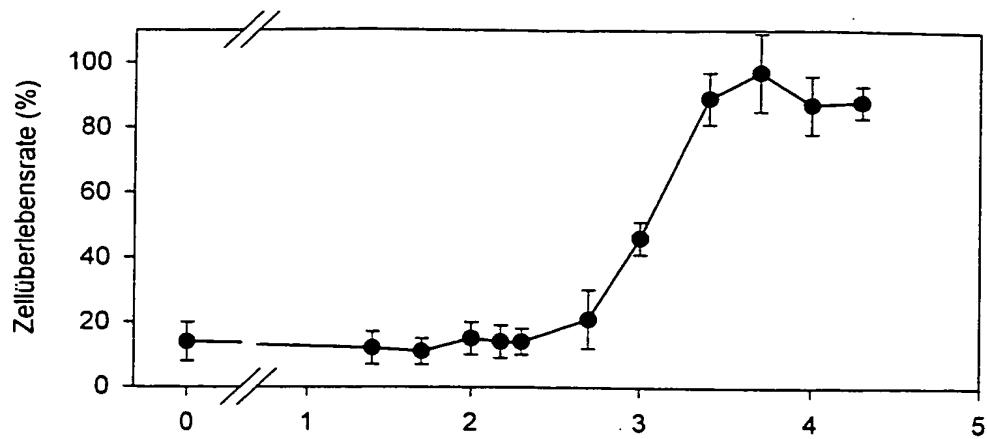


Fig. 10 Darstellung der Wirkungscharakteristik von Phenazinylethanone

Protektion von HT22-Zellen vor Glutamat-Toxizität



Protektion von SK-N-MC-Zellen vor Wasserstoffperoxid-Toxizität

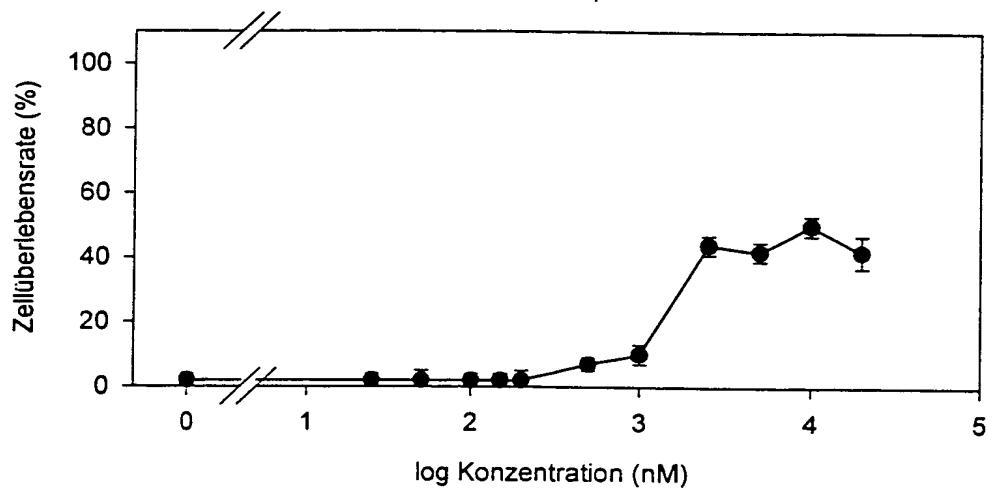
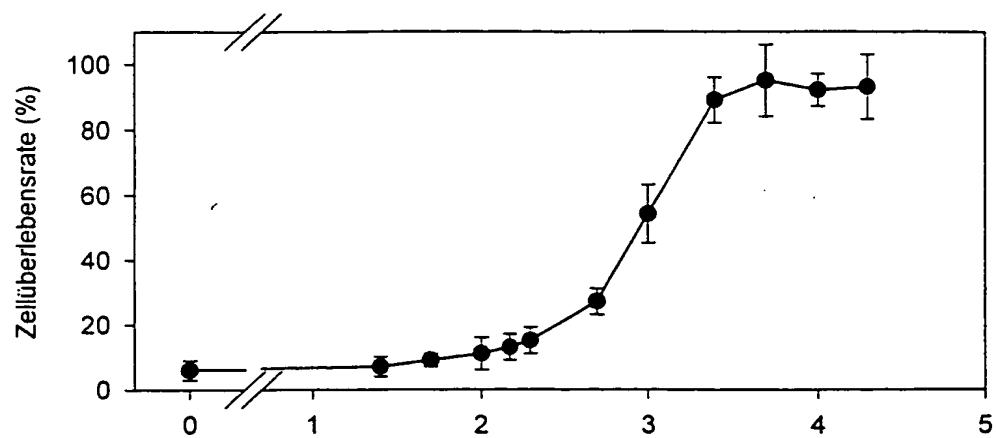
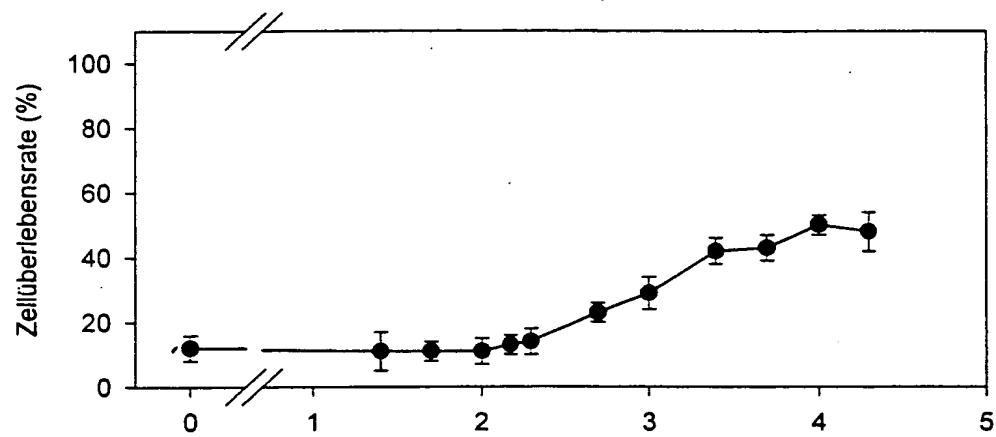


Fig. 11 Darstellung der Wirkungscharakteristik von 3-Hydroxydiphenylamin

Protektion von HT22-Zellen vor Glutamat-Toxizität



Protektion von SK-N-MC-Zellen vor Wasserstoffperoxid-Toxizität



Protektion von NIH3T3-Zellen vor Wasserstoffperoxid-Toxizität

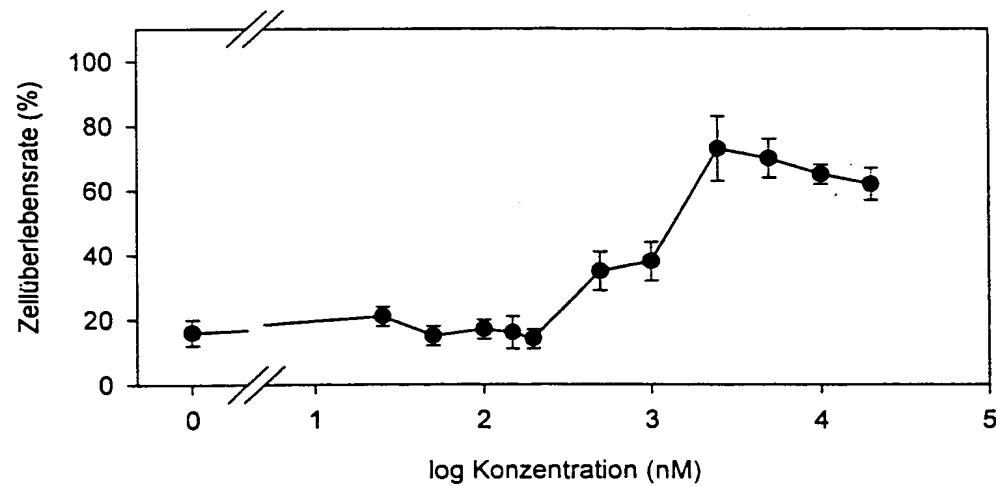
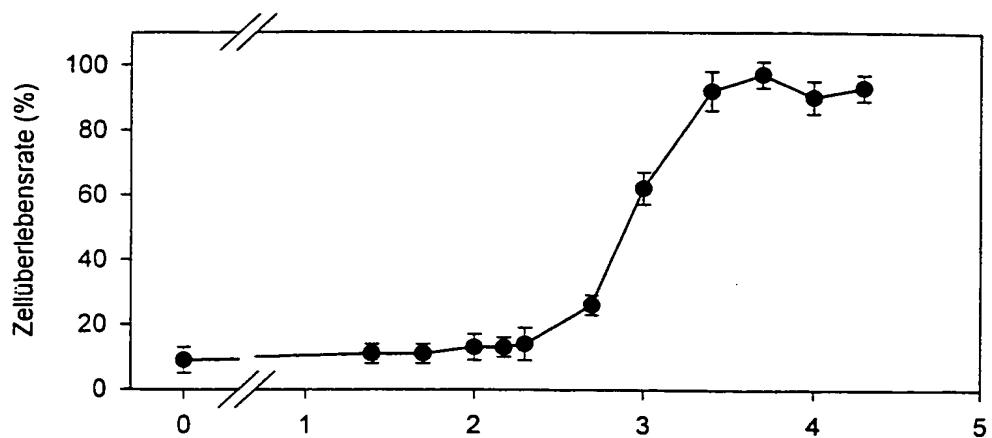
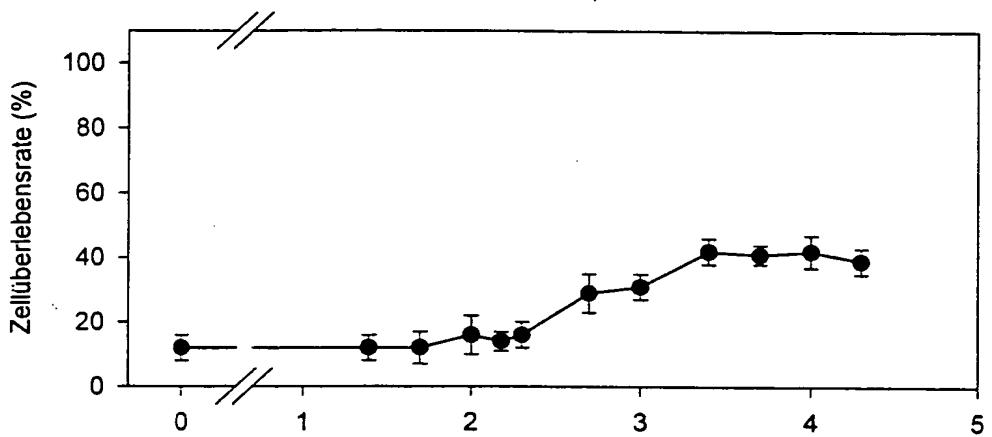


Fig. 12 Darstellung der Wirkungscharakteristik von 4-Dodecylanilin

Protektion von HT22-Zellen vor Glutamat-Toxizität



Protektion von SK-N-MC-Zellen vor Wasserstoffperoxid-Toxizität



Protektion von NIH3T3-Zellen vor Wasserstoffperoxid-Toxizität

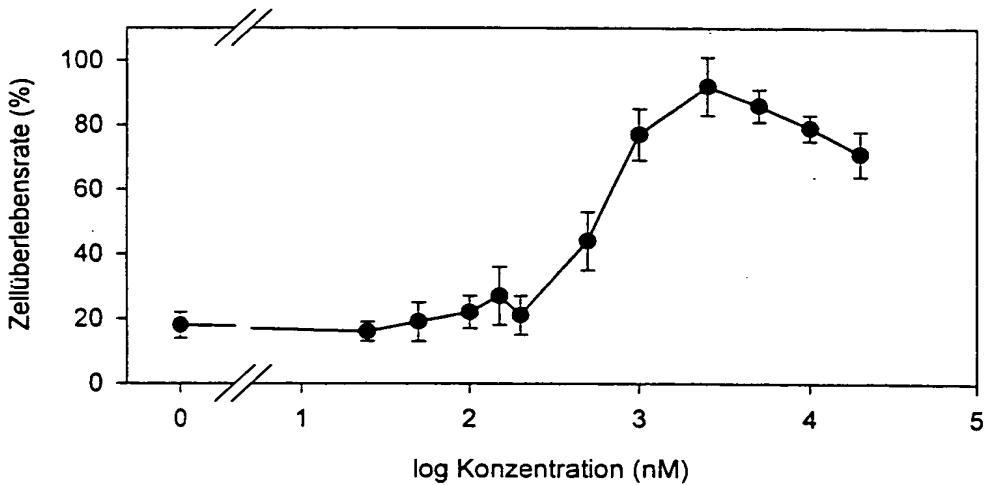
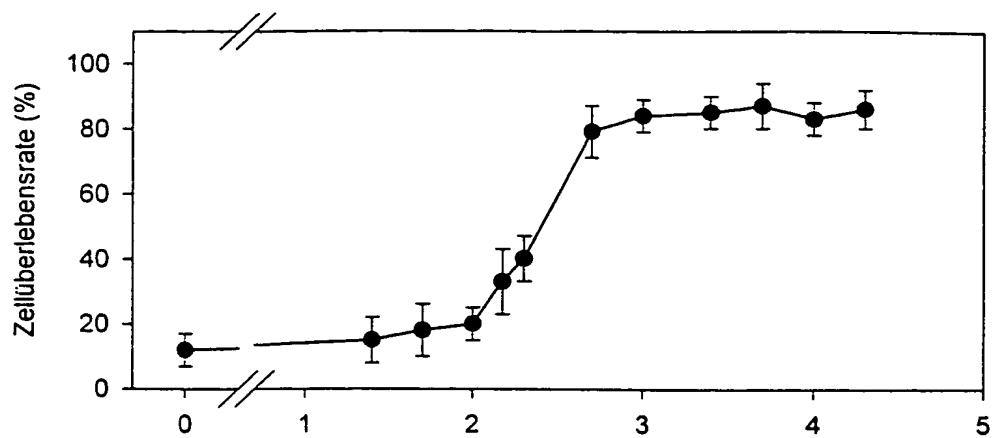


Fig. 13 Darstellung der Wirkungscharakteristik von Diphenylamin

Protektion von HT22-Zellen vor Glutamat-Toxizität



Protektion von SK-N-MC-Zellen vor Wasserstoffperoxid-Toxizität

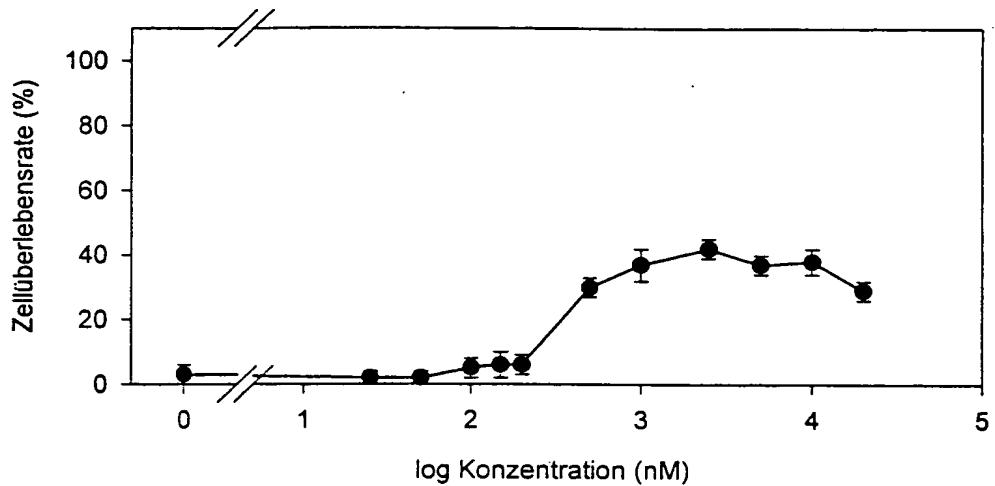
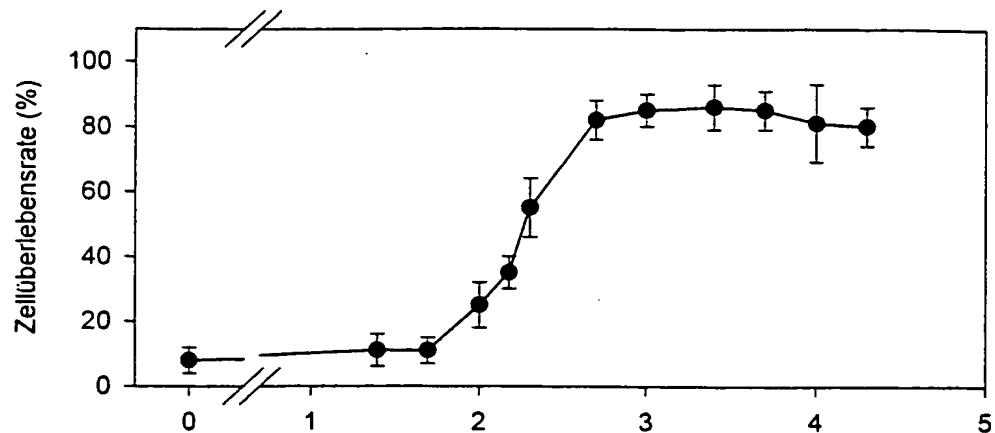


Fig. 14 Darstellung der Wirkungscharakteristik von Iminodibenzyl

Protektion von HT22-Zellen vor Glutamat-Toxizität



Protektion von SK-N-MC-Zellen vor Wasserstoffperoxid-Toxizität

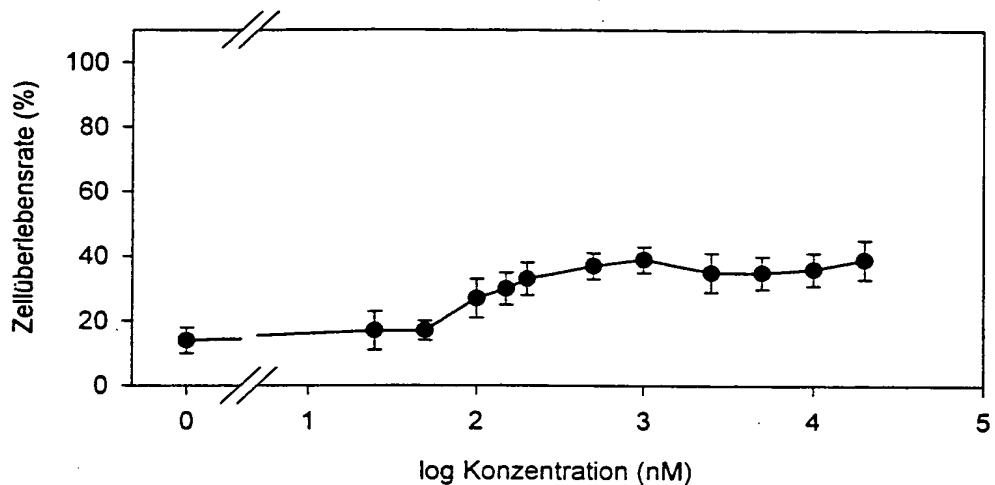
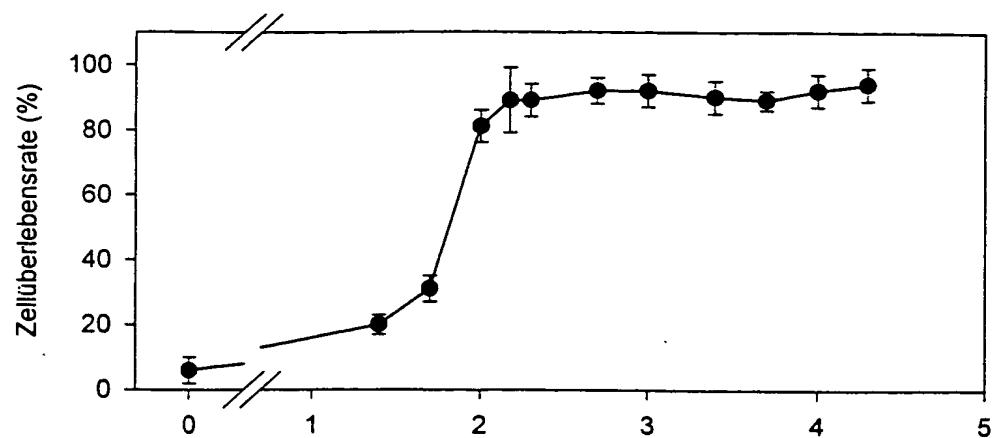
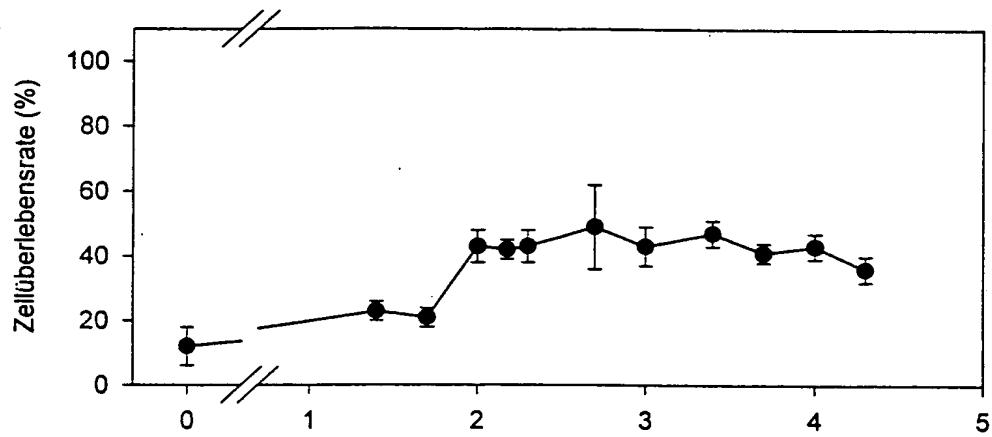


Fig. 15 Darstellung der Wirkungscharakteristik von Naphthylphenylamin

Protektion von HT22-Zellen vor Glutamat-Toxizität



Protektion von SK-N-MC-Zellen vor Wasserstoffperoxid-Toxizität



Protektion von NIH3T3-Zellen vor Wasserstoffperoxid-Toxizität

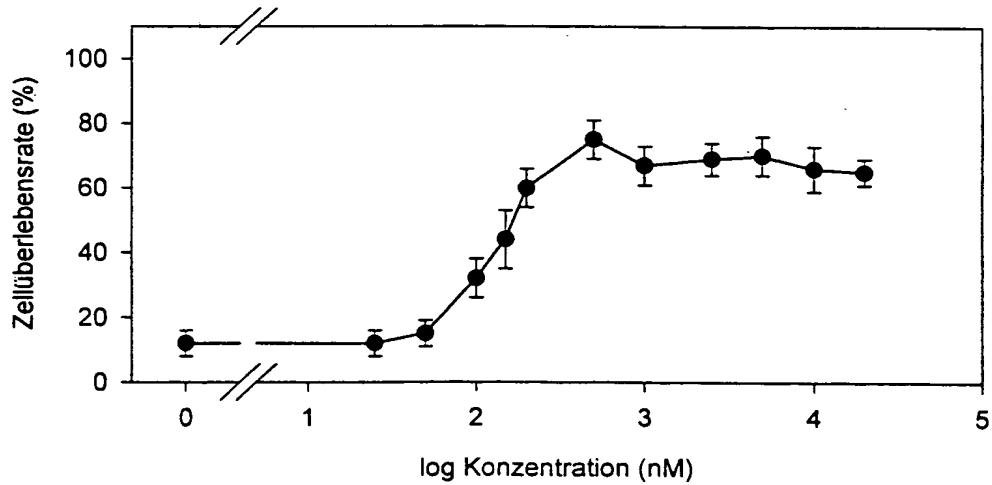
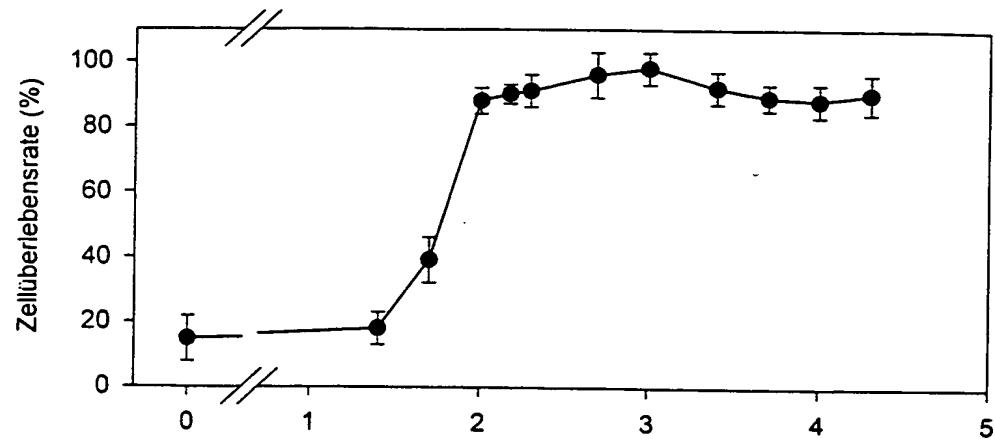


Fig. 16 Darstellung der Wirkungscharakteristik von Iminostilben

Protektion von HT22-Zellen vor Glutamat-Toxizität



Protektion von SK-N-MC-Zellen vor Wasserstoffperoxid-Toxizität

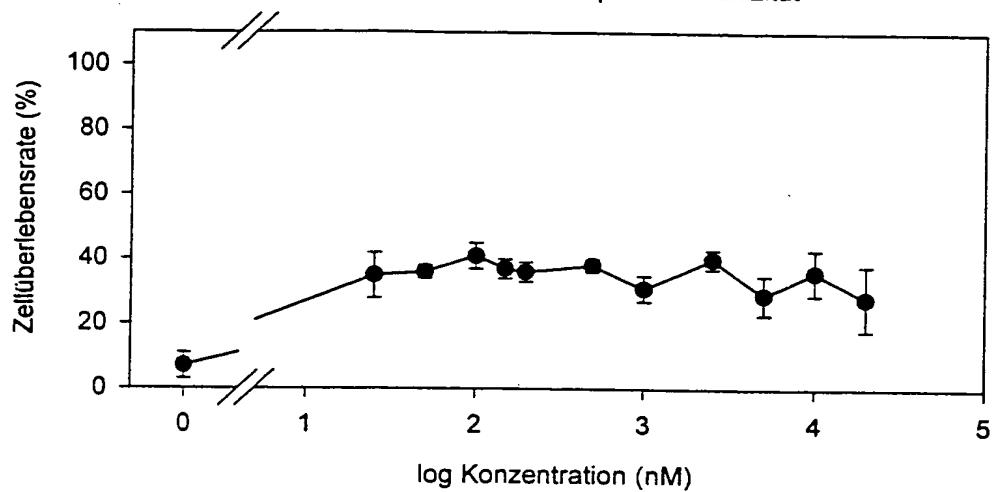
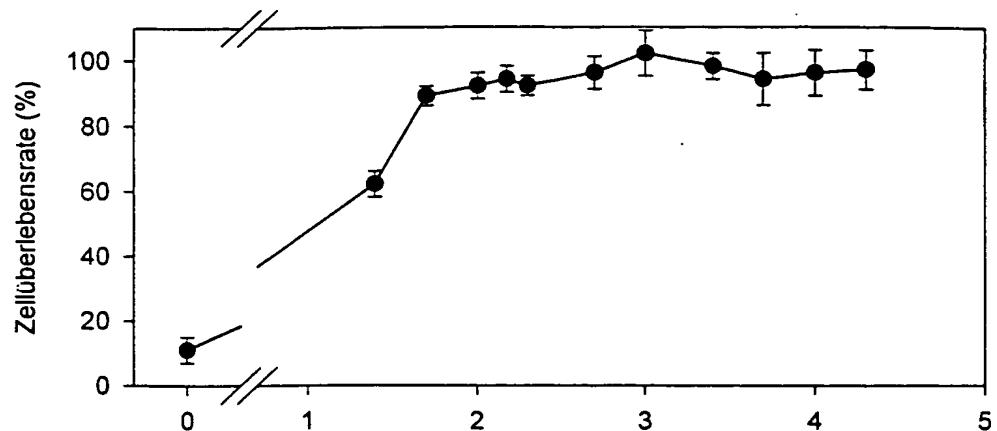
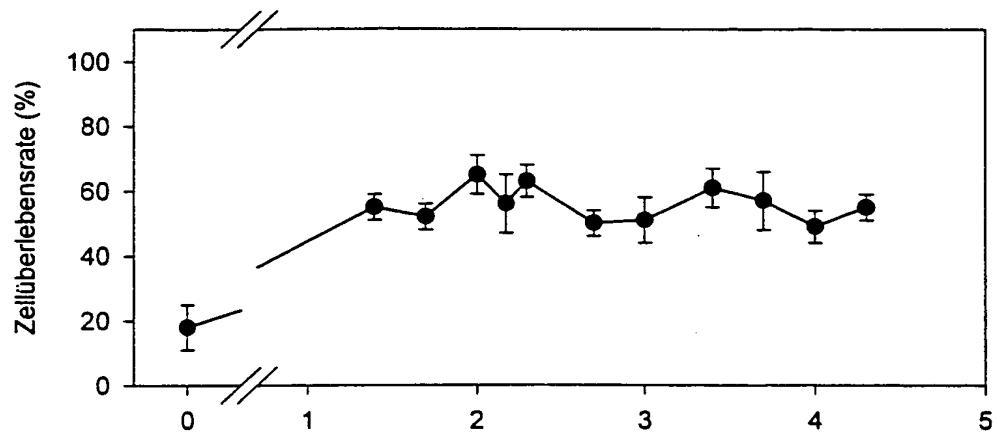


Fig. 17 Darstellung der Wirkungscharakteristik von Phenoxyazin

Protektion von HT22-Zellen vor Glutamat-Toxizität



Protektion von SK-N-MC-Zellen vor Wasserstoffperoxid-Toxizität



Protektion von NIH3T3-Zellen vor Wasserstoffperoxid-Toxizität

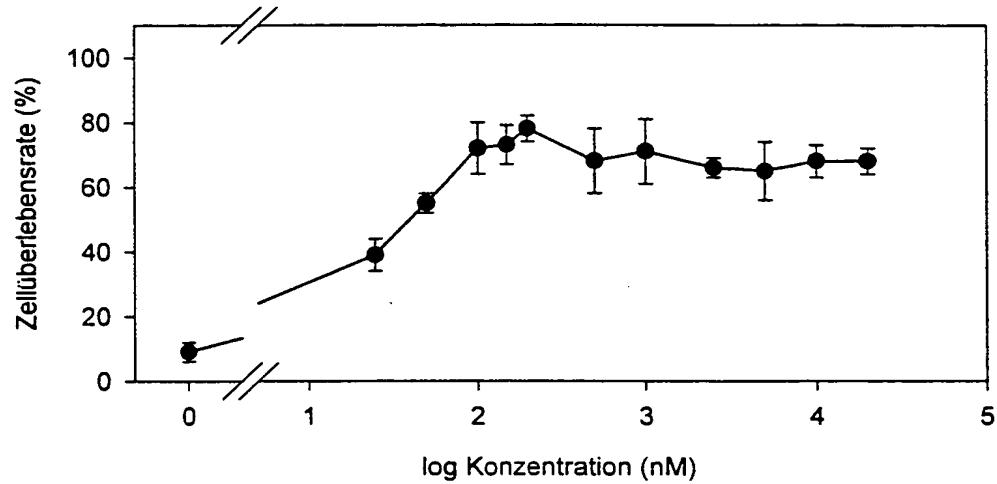


Fig. 18 Darstellung der Wirkungscharakteristik von Phenothiazin

Protektion von HT22-Zellen vor Glutamat-Toxizität

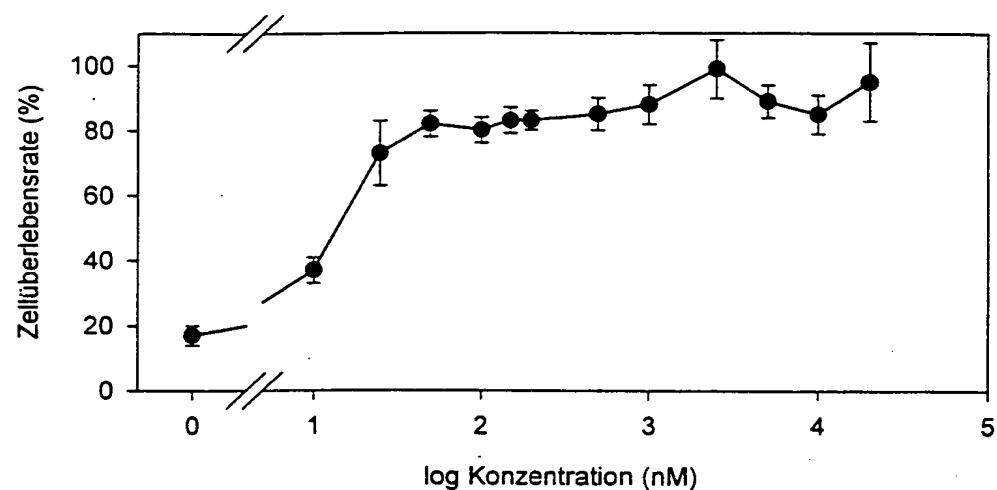


Fig. 19 Darstellung der Wirkungscharakteristik von 2-Chlor-7-methoxyphenothiazin